

Aus der Klinik für Innere Medizin, Schwerpunkt Pneumologie  
Geschäftsführender Direktor: Prof. Dr. Claus Franz Vogelmeier

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Exzessive Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit zerebrovaskulären  
Erkrankungen und obstruktiver Schlafapnoe

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten  
Humanmedizin dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg  
vorgelegt von

Johann Peter Wenzel Waßmuth-Langanke aus Fulda  
Marburg, 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:  
17.03.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs.

Dekan: Herr Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Herr Prof. Dr. Ulrich Köhler

Korreferentin: Frau Prof. Dr. Stiasny-Kolster

## **Inhaltsverzeichnis**

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Hintergrund .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen .....</b>	<b>7</b>
1.2.1 Klinik und Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe.....	7
1.2.2 Exzessive Tagesschläfrigkeit bei Schlafstörungen .....	8
1.2.3 Exzessive Tagesschläfrigkeit .....	9
1.2.3a Definition .....	9
1.2.3b Diagnostik .....	10
1.2.4 Epidemiologie und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe .	11
1.2.5 Kardiovaskuläre und metabolische Folgen der obstruktiven Schlafapnoe.....	12
1.2.6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe .....	14
<b>1.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen .....</b>	<b>15</b>
1.3.1 Klinik und Pathophysiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen ....	15
1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren zerebrovaskulärer Erkrankungen .....	16
<b>1.4 Obstruktive Schlafapnoe bei zerebrovaskulären Erkrankungen ....</b>	<b>17</b>
<b>1.5 Fragestellungen .....</b>	<b>21</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1 Patientenrekrutierung und -auswahl.....</b>	<b>23</b>
<b>2.2 Patientenpaarung.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Ablauf der Untersuchung .....</b>	<b>24</b>
2.3.1 Polysomnographie und Datenaufzeichnung .....	24
2.3.2 Auswertung des Schlafes, der Arousal und der Atmung .....	26
2.3.3 Auswertung der Tagesschläfrigkeit .....	29
<b>2.4 Statistische Methoden.....</b>	<b>31</b>
<b>3 Ergebnisse .....</b>	<b>32</b>
<b>3.1 Charakteristika der Studienpopulation.....</b>	<b>32</b>
3.1.a Subjektive Schläfrigkeit .....	32
3.1.b Begleitende Diagnosen und Medikation .....	33
<b>3.2 Schlafcharakteristika zur diagnostischen PSG und unter CPAP ....</b>	<b>35</b>
<b>3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse.....</b>	<b>39</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>41</b>
<b>4.1 Diskussion der Methode .....</b>	<b>41</b>
<b>4.2 Diskussion der Ergebnisse .....</b>	<b>42</b>
<b>4.3 Fazit.....</b>	<b>50</b>
<b>5 Zusammenfassung (Summary) .....</b>	<b>51</b>

5.1 Zusammenfassung .....	51
5.2 Summary .....	53
<b>6 Anhang .....</b>	<b>55</b>
<b>7 Verzeichnisse.....</b>	<b>57</b>
7.1 Literatur .....	57
7.2 Tabellen .....	67
7.3 Abbildungen .....	68
7.4 Abkürzungen.....	68
<b>8 Verzeichnis der akademischen Lehrer .....</b>	<b>70</b>
<b>9 Danksagung.....</b>	<b>72</b>

# **1 Einleitung**

## **1.1 Hintergrund**

Zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle, transient ischämische Attacken und intrazerebrale Blutungen zählen zu den führenden Todesursachen und bedingen häufig lebenslange Behinderung und Invalidität (Lloyd-Jones et al., 2010). Eine effektive Prävention durch die Therapie der führenden Risikofaktoren wie Hypertonie, Vorhofflimmern und Typ 2-Diabetes sind in den Leitlinien der neurologischen Fachgesellschaften fest etabliert. Bisher noch weitgehend unbekannt oder noch nicht ausreichend erhoben, ist der Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf zerebrovaskuläre Ereignisse und umgekehrt. Nach aktuellen Arbeiten übersteigt die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis 60% und beträgt bei Patienten mit rezidivierenden zerebrovaskulären Ereignissen bis zu 73% (Johnson and Johnson, 2010). Ferner ist sie mit einem schlechteren funktionellen Outcome und einer längeren Hospitalisierung verbunden (Kaneke et al., 2003b).

Die obstruktive Schlafapnoe, als häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen, ist durch wiederholte Episoden von Obstruktionen der oberen Atemwege gekennzeichnet, die während des Schlafes auftreten und in der Regel mit einer Senkung der Blutsauerstoffsättigung verbunden sind (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Zu den gut untersuchten kardiovaskulären Folgen gehören arterielle Hypertonie und Vorhofflimmern (Peppard et al., 2000, Mehra et al., 2006). Erste Arbeiten legen weiter nahe, dass Schnarchen mit einem erhöhten Risiko für einen Typ 2-Diabetes assoziiert ist (Al-Delaimy et al., 2002). Die Standardtherapie der obstruktiven Schlafapnoe mit nichtinvasiver CPAP-Beatmung (Continuous Positive Airway Pressure) reduziert zum einen ihre Folgen und senkt zum

anderen das kardiovaskuläre Risiko fataler und nicht fataler Ereignisse (Faccenda et al., 2001, Babu et al., 2005, Marin et al., 2005).

Führende klinische Zeichen der obstruktiven Schlafapnoe sind Tagesschläfrigkeit bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen, Übergewicht und Schnarchen (DGSM, 2009). Bis heute sind klinische Charakteristika, die eine koexistierende obstruktive Schlafapnoe bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis vorhersagen könnten, unbekannt oder nicht ausreichend erhoben. Für Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit begleitender obstruktiver Schlafapnoe konnte bisher gezeigt werden, dass unabhängig vom Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörung, keine gesteigerte Tagesschläfrigkeit vorliegt (Wessendorf et al., 2000, Bassetti et al., 2006, Arzt et al., 2010). Eine hinreichende Erklärung dafür gibt es bisher nicht. Es existieren lediglich zwei Fall-Kontroll-Studien: Die erste Arbeit greift dabei auf Kontrollen aus dem „Local Family Practice Register“ zurück, parallelisiert jedoch nur nach Alter und Geschlecht (McArdle, 2003). Die zweite Arbeit verwendet fertige Daten der „Wisconsin Sleep Cohort Study“ als Kontrolle und verteilt die Gruppen im Anschluss anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Arzt et al., 2010).

Ein Vergleich klinischer und polysomnographischer Daten zu parallelisierten Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe fand bisher nicht statt.

Vor diesem Hintergrund wollen wir prüfen, ob innerhalb unseres Kollektives Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich zu parallelisierten Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe, ebenfalls keine vermehrte Tagesschläfrigkeit beklagen, ob dies mit einer veränderten nächtlichen Ruhezeit einhergeht und ob sie sich hinsichtlich ihrer polysomnographischen Daten unterscheiden.

## **1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen**

Unter dem Begriff der schlafbezogenen Atmungsstörungen werden alle Störungsbilder zusammengefasst, welche die Atmung im Schlaf betreffen, auf diesen zurückwirken und seine physiologischen Funktionen beeinträchtigen. Großen Einfluss nehmen dabei die an der Atmungsregulation beteiligten Systeme, welche sich in ihrer Funktionsweise und in ihrem Zusammenwirken im Schlaf gegenüber dem Wachzustand in ihrer Regulation verändern. Der Übergang vom Wachzustand zum Schlaf ist bereits beim Gesunden durch erhebliche Veränderungen nahezu aller Elemente des Atmungsapparats gekennzeichnet: Der Atmungsantrieb und die Antwort des Atmungszentrums auf Sauerstoffmangel oder erhöhtes Kohlendioxid nehmen ebenso ab, wie die Funktion der an der Atmung beteiligten Muskulatur (Peter et al., 2007).

Charakteristische Atmungsmuster bei schlafbezogenen Atmungsstörungen sind Apnoen und Hypopnoen, welche mit oder ohne pharyngeale Obstruktion einhergehen können, sowie Hypoventilationen.

Anhand moderner Diagnosesysteme lassen sich drei große Gruppen schlafbezogener Atmungsstörungen unterscheiden. Zum einen Atmungsstörungen, welche mit Obstruktion der Atemwege einhergehen, das sogenannte obstruktive Schlafapnoe-Syndrom. Zum andern Atmungsstörungen ohne Obstruktion, sogenannte zentrale Schlafapnoe-Syndrome, sowie die schlafbezogenen Hypoventilations- und Hypoxämie-Syndrome (American Academy of Sleep Medicine, 2005, DGSM, 2009).

### **1.2.1 Klinik und Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe**

Klinisch und epidemiologisch stellt die obstruktive Schlafapnoe die bedeutendste schlafbezogene Atmungsstörung dar. Dabei sind Apnoen und Hypopnoen die häufigsten pathologischen Atmungsmuster dieser Patienten. Während eines obstruktiven Ereignisses kommt es zu einem Verschluss der oberen Atemwege. Dies führt per definitionem bei einer Apnoe zu einer

Abnahme der Atmungsamplitude um mindestens 90%, bei einer Hypopnoe zu einer Abnahme um mindestens 30% (Iber and American Academy of Sleep Medicine, 2007). Für beide respiratorische Ereignisse gilt eine Mindestdauer von 10 Sekunden. Die Beurteilung des Schweregrades der obstruktiven Schlafapnoe richtet sich nach dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Weniger als fünf respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf ( $\text{AHI} < 5 \text{ h}^{-1}$ ) werden als nicht pathologisch gesehen (Guilleminault, 1978). Ein AHI zwischen 5 und  $15 \text{ h}^{-1}$  gilt als milde, zwischen 15 und  $30 \text{ h}^{-1}$  als moderate und  $\geq 30 \text{ h}^{-1}$  als schwere obstruktive Schlafapnoe (Lam et al., 2010). Zur Pathophysiologie und -genese existieren verschiedene Hypothesen bezüglich der pharyngealen Muskulatur, dem Lungenvolumen, dem negativem Inspirationsdruck und dem extralumenalen positiven Druck (Dempsey et al., 2010).

### **1.2.2 Exzessive Tagesschläfrigkeit bei Schlafstörungen**

Schläfrigkeit am Tage findet sich bei fast allen beschriebenen Schlafstörungen. Innerhalb der Gruppe der intrinsischen Schlafstörungen gehen vor allem Erkrankungen wie die Narkolepsie und alle Formen der Hypersomnie mit exzessiver Tagesschläfrigkeit einher, wohingegen schlafbezogene Atmungsstörungen und periodische Extremitäten-Bewegungen Erkrankungen sind, die sowohl insomnische Beschwerden als auch exzessive Tagesschläfrigkeit bedingen können (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Zwischen 38,7% und 57,5% der Patienten mit behandlungsbedürftiger obstruktiver Schlafapnoe beklagen eine pathologisch gesteigerte Schläfrigkeit am Tage (Kapur et al., 2005, Koutsourelakis et al., 2008, Oksenberg et al., 2010, Roure et al., 2008). Als ursächlich wird seit langem angenommen, dass eine gestörte Schlafarchitektur, und somit der Grad der schlafbezogenen Atmungsstörung gemessen am Apnoe-Hypopnoe-Index, und die Anzahl der Apnoe terminierenden Weckreaktionen (Arousals) für die Tagesschläfrigkeit



verantwortlich sind. Neuere Arbeiten zu diesem Thema relativieren diesen einfachen Zusammenhang jedoch zunehmend (Koehler et al., 2011).

### **1.2.3 Exzessive Tagesschläfrigkeit**

#### **1.2.3a Definition**

Es empfiehlt sich, die Begriffe Schläfrigkeit und Müdigkeit im medizinischen Sprachgebrauch nicht synonym zu verwenden. Die aktuelle S3-Leitlinie zum nicht erholsamen Schlaf und Schlafstörungen definiert Tagesschläfrigkeit als Reduktion der zentralnervösen Aktivierung (Wachheit und Daueraufmerksamkeit) und Einschlafdrang, welcher tageszeitlichen Schwankungen unterliegt und in monotonen Situationen mit kurzer Latenz zum Einschlafen führt (DGSM, 2009).

Müdigkeit dagegen ist eine Verminderung der Fähigkeit eines Organs, eines Organsystems oder des gesamten Organismus, seinen Funktionen gerecht zu werden. Die Manifestation der Müdigkeit umfasst sowohl körperliche Bereiche (z.B. Muskulatur), psychische Bereiche (z.B. Kognition, Perzeption) als auch psychosoziale Leistungen. Treffender ist hier der englische Begriff „Fatigue“, der anhaltende Beschwerden des subjektiv wahrgenommenen, physischen und kognitiven Erschöpfseins beschreibt (DGSM, 2009). Im Gegensatz zur Tagesschläfrigkeit manifestiert sich Müdigkeit bzw. Fatigue gänzlich unterschiedlich. Es besteht keine Monotonieintoleranz, die circadiane Rhythmik ist nicht so ausgeprägt und es kommt nicht zu einfallenden Schlafepisoden. Schlaf tritt in Situationen, in denen er gewünscht und/oder möglich ist, meist nicht bzw. nur verzögert auf (Virchow et al., 2004).

In der Bevölkerung variiert die Prävalenz der Schläfrigkeit. Sie ist abhängig von der verwendeten Definition und der untersuchten Bevölkerungsgruppe. Subjektiv beschreiben ca. 4% der Bevölkerung eine zu lange Schlafdauer. Eine übermäßige Schläfrigkeit am Tage an mindestens 3 Tagen pro Woche beklagen

4 bis 20,6%, während 5% unter schwerer Tagesschläfrigkeit leiden (Ohayon, 2008).

Neben den subjektiven und objektiven Folgen gesteigerter Schläfrigkeit am Tage für den Einzelnen, geht ihre Relevanz weit darüber hinaus. In Bayern soll ein Viertel aller tödlichen Unfälle auf Autobahnen auf Schläfrigkeit am Steuer zurückzuführen sein (Virchow et al., 2004). In England soll Schläfrigkeit am Steuer zu 16% aller Unfälle beitragen (Horne and Reyner, 1999, Horne and Reyner, 1995). Betroffen sind auch weitere Bereiche des täglichen Lebens. So wird berichtet, dass die Hälfte aller Arbeitsunfälle und immer noch ein Viertel aller häuslichen Unfälle auf Schläfrigkeit am Tage zurückzuführen sind (Leger, 1994). Weiter werden auch zahlreiche Katastrophen, wie der Untergang der Exxon Valdez und der Absturz der Challenger Raumfähre, oder industrielle Unfälle, wie Tschernobyl, Three Mile Island und Bophal, auf erhöhte Tagesschläfrigkeit zurückgeführt (Virchow et al., 2004).

### **1.2.3b Diagnostik**

Erfassung und Quantifizierung der exzessiven Tagesschläfrigkeit stellt Forscher wie Kliniker immer wieder vor Herausforderungen. Für eine quantitative Aussage ist es unter anderem wichtig, die Dauer der Beschwerden zu erfassen. Während der Schlafgesunde, in Abhängigkeit von der Menge des vorangegangenen Schlafes und seiner circadianen Phasenlage, Schläfrigkeit am Tage verspürt, tritt diese weder chronisch auf, noch ist sie irreversibel. Aufgrund der zahlreichen Einflussfaktoren auf den Grad der Tagesschläfrigkeit und eigener Kompensationsmechanismen, ist es sinnvoll, Schläfrigkeit in monotonen Situationen zu erfassen, da es nicht die monotone Situation selbst ist, die Schläfrigkeit begründet, sondern die Schläfrigkeit, wenn vorhanden, in diesen Situationen demaskiert wird (Kryger et al., 2005).

Der Multiple Schlaflatenztest (MSLT) basiert auf der Vorstellung, dass es sich bei Schläfrigkeit um einen physiologischen Zustand handelt. So erhöht sich bei

steigender Schläfrigkeit der Schlafdruck, und die Zeit bis zum Schlafbeginn (Schlaflatenz) verkürzt sich. Ferner herrscht die Meinung vor, dass Patienten, welche nicht schläfrig sind, sich nicht zum Einschlafen zwingen können. Der Testdurchlauf beginnt eineinhalb bis drei Stunden nach dem initialen (morgendlichen) Erwachen und beinhaltet fünf 20- bis 40-minütige Durchgänge, in denen der Patient in einem reizarmen Raum in bequemer Position versucht einzuschlafen. Die Zeit zwischen zwei Durchgängen beträgt 120 Minuten. Für die Bewertung der Testergebnisse ist die mittlere Einschlaflatenz zur Beurteilung der Ausprägung der Tagesschläfrigkeit entscheidend. Aktuell gilt ein Grenzwert für die mittlere Einschlaflatenz von 8 Minuten. Einschlaflatenzen unter 8 Minuten werden als exzessive Tagesschläfrigkeit gewertet (American Academy of Sleep Medicine, 2005).

Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) erfasst Schläfrigkeit ebenfalls in monotonen Situationen, dient aber der subjektiven Erfassung und ist das in der klinischen Routine am meisten eingesetzte Verfahren (Rosenthal and Dolan, 2008). Der Patient wird zu acht monotonen Alltagssituationen befragt, wie wahrscheinlich es für ihn ist, einzuschlafen. Dies ermöglicht eine Einschätzung der Tagesschläfrigkeit unabhängig vom augenblicklichen Grad der Schläfrigkeit des Patienten, und im besten Fall über einen längeren Zeitraum hinweg. Eine umfassendere Vorstellung der Epworth Sleepiness Scale findet sich im Kapitel „Material und Methoden“.

#### **1.2.4 Epidemiologie und Risikofaktoren der obstruktiven Schlafapnoe**

Drei große epidemiologische Studien aus den USA und aus Spanien mit insgesamt 2767 Teilnehmern kommen zu dem Ergebnis, dass einer von fünf Erwachsenen eine geringgradige, definiert als ein  $AHI \geq 5 \text{ h}^{-1}$ , und einer von fünfzehn Erwachsenen eine mittelgradige obstruktive Schlafapnoe mit einem  $AHI \geq 15 \text{ h}^{-1}$  aufweist (Young et al., 1993, Bixler et al., 1998, Bixler et al., 2001, Duran et al., 2001). Für Patienten mit einem AHI zwischen 5 und  $15 \text{ h}^{-1}$

gilt nach den aktuellen Leitlinien jedoch nur dann eine Behandlungsindikation, wenn diese über eine Befindlichkeitsbeeinträchtigung, wie z.B. Tagesschläfrigkeit klagen (DGSM, 2009). Die Prävalenz einer behandlungsbedürftigen obstruktiven Schlafapnoe liegt in westlichen Gesellschaften laut zweier Metaanalysen bei bis zu 5% (Davies and Stradling, 1996, Lindberg and Gislason, 2000).

Als wesentliche Risikofaktoren haben sich Übergewicht, Alter, männliches Geschlecht, Rauchen, Alkoholkonsum, kraniofaziale Besonderheiten und bei Frauen zusätzlich hormonelle Veränderungen herausgestellt (DGSM, 2009). Die Adipositas ist davon der wohl am besten untersuchte Risikofaktor. Entscheidend scheint vor allem die Fettverteilung zu sein. So disponiert geradezu eine starke Zunahme des Nackenumfangs zu nächtlichen Atempausen. Männer im mittleren Lebensalter sind doppelt so häufig betroffen wie Frauen (Young et al., 1993). Darüber hinaus steigt die Prävalenz mit dem Alter und das Geschlechterverhältnis gleicht sich zunehmend an (Flemons, 2002).

### **1.2.5 Kardiovaskuläre und metabolische Folgen der obstruktiven Schlafapnoe**

Sowohl Fall-Kontroll- als auch Querschnittstudien zeigen einen engen Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und arterieller Hypertonie (Bixler et al., 2000, Hla et al., 1994, Young et al., 1997). So finden sich bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe im Durchschnitt höhere Blutdruckwerte als bei alters- und geschlechtsgleichen Kontrollen (Robinson et al., 2004). Für Probanden der „Sleep Heart Health Study“ (SHHS) zeigt sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe und der Hypertonieprävalenz (Nieto et al., 2000). Die überzeugendsten Belege für einen kausalen Zusammenhang kommen aus der „Wisconsin Sleep Cohort Study“. Hier zeigte sich eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe und dem Auftreten einer arteriellen

Hypertonie mit einer Verdoppelung der Odds Ratios von 1,42 für Patienten mit einem AHI  $<5 \text{ h}^{-1}$  bis 2,89 für Patienten mit einem AHI  $\geq 15 \text{ h}^{-1}$  (Peppard et al., 2000). Weiterhin gilt es als sicher, dass die Beseitigung obstruktiver Apnoen und Hypopnoen mithilfe der CPAP-Beatmung zu einer Reduktion des systolischen und diastolischen Blutdruckes sowohl am Tage, als auch in der Nacht führt (Becker et al., 2003, Pepperell et al., 2002).

Ferner zeigen Patienten mit schlafbezogener Atmungsstörung auch häufiger eine Herzinsuffizienz, und auch umgekehrt findet sich bei Patienten mit Herzinsuffizienz häufiger eine schlafbezogene Atmungsstörung (Shahar et al., 2001, Javaheri et al., 1998). So konnten weitere Arbeiten zeigen, dass die obstruktive Schlafapnoe bei ausgeschlossener arterieller Hypertonie zu linksventrikulärer Hypertrophie führt (Hedner et al., 1990, Noda et al., 1995). Kontroverser ist die Literatur allerdings bei der koronaren Herzerkrankung. Einige Arbeiten stellen das Gewicht der obstruktiven Schlafapnoe als eigenständigen Risikofaktor auf vergleichbare Stufen mit dem Typ 2-Diabetes, der arteriellen Hypertonie und der Adipositas (Moore et al., 2001, Peker et al., 1999). Im Vergleich lässt sich dieser Effekt in großen populationsbasierten Studien wiederum nicht oder nur schwach nachweisen (Shahar et al., 2001, Hla et al., 2008). In Fall-Kontroll-Studien nach stattgefundenem Myokardinfarkt können jedoch einige Autoren zeigen, dass die obstruktive Schlafapnoe ein vierfach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Infarktes birgt (Moore et al., 2001, D'Alessandro et al., 1990, Moore et al., 1996). Zusätzlich zu den vaskulären Folgen besteht eine erhöhte Disposition für das Auftreten von Herzrhythmusstörungen. Vorhofflimmern, anhaltende ventrikuläre Tachykardie und komplexe ventrikuläre Ektopien finden sich zwei- bis vierfach häufiger bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen (Mehra et al., 2006). Nach erfolgreicher Kardioversion haben Patienten mit unbehandelter obstruktiver Schlafapnoe ein höheres Risiko für ein Wiederauftreten des Vorhofflimmerns (Kanagala et al., 2003). Bradykarde Arrhythmien finden sich dagegen häufiger

bei Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe und ausgeprägter Hypoxämie (Olmetti et al., 2008, Koehler et al., 2000).

Als ursächlich für die kardiovaskulären Konsequenzen werden die mit Apnoen einhergehenden Effekte des vegetativen Nervensystems angesehen. Dabei führen einzelne Apnoen zu sinkender Sauerstoffsättigung, Hyperkapnie und hohen intrathorakalen Druckschwankungen. Die Folge ist ein verminderter kardialer Auswurf während der Apnoe (Schneider et al., 2000). Bei der Wiedereröffnung der Atemwege steigt die Herzleistung abrupt an. Das Gefäßbett ist aufgrund des erhöhten Sympathikotonus weiterhin konstringiert (Katragadda et al., 1997). Zusätzlich terminieren die meisten Apnoen mit einem vegetativen Arousal, was ebenfalls zur sympathikotonen Aktivierung führt (Morgan et al., 1996).

Neben den kardiovaskulären Folgen bestehen enge Beziehungen zu metabolischen Erkrankungen. Allen voran stehen hier Übergewicht, eine gestörte Glukosetoleranz und der manifeste Typ 2-Diabetes. Um den Zusammenhang zwischen einer obstruktiven Schlafapnoe und einem Typ 2-Diabetes zu untersuchen, analysierten Al-Delaimy et al. Daten aus der „Nurses' Health Study“-Kohorte. Diese umfasste 69 852 US-Krankenschwestern im Alter von 40 bis 65 Jahren mit diagnostisch ausgeschlossenen Typ 2-Diabetes. Während des 10-Jahres-Follow-up zeigte sich ein konsistenter Zusammenhang zwischen Schnarchen, als Hinweis auf eine obstruktive Schlafapnoe, und einem Typ 2-Diabetes auch nach Stratifizierung nach Body-Mass-Index, Rauchen oder positiver Familienanamnese (Al-Delaimy et al., 2002).

### **1.2.6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe**

Seit Anfang der 1980er Jahre hat sich die nichtinvasive CPAP-Beatmung als Standardtherapie der obstruktiven Schlafapnoe etabliert. CPAP führt zu einer pneumatischen Schienung der nasopharyngealen Atemwege und ist eine sichere und einfache Behandlung für das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (Sullivan et

al., 1981). Dabei verbessert sich das Schlafprofil und erlaubt den Patienten eine ganze Nacht ununterbrochenen Schlaf (Sullivan et al., 1981). Innerhalb der letzten Jahrzehnte wurden verstärkt neben den Effekten auf den Schlaf auch die Einflüsse auf weitere Endpunkte, welche in Beziehung zur obstruktiven Schlafapnoe stehen, untersucht. So reduziert CPAP signifikant die Tagesschläfrigkeit, verbessert die Lebensqualität und senkt den 24h-Blutdruck (Faccenda et al., 2001). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz reduziert die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mit CPAP den systolischen Blutdruck und verbessert die linksventrikuläre systolische Funktion (Kaneko et al., 2003a). Langfristig reduziert CPAP das Auftreten fataler und nicht fataler kardiovaskulärer Ereignisse bei Männern mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe (Marin et al., 2005). Bei Patienten mit koexistierendem Typ 2-Diabetes verbessert CPAP bereits nach  $80 \pm 50$  Tagen complianter Nutzung ( $\geq 4$  h pro Nacht) deutlich die postprandiale Glukosekonzentration und senkt signifikant den HbA<sub>1C</sub> (Babu et al., 2005).

### **1.3 Zerebrovaskuläre Erkrankungen**

#### **1.3.1 Klinik und Pathophysiologie zerebrovaskulärer Erkrankungen**

Zerebrovaskuläre Erkrankungen manifestieren sich durch das plötzliche Auftreten neurologischer Defizite. Diese lassen sich meistens auf eine umschriebene, fokale Gefäßpathologie zurückführen. In der klinischen Erscheinung imponieren zerebrovaskuläre Ereignisse jedoch aufgrund der komplexen Gefäßsituation sehr heterogen. Zum Auslösen von kritischen Ischämien reichen bereits wenige Sekunden bis Minuten einer Reduktion der Hirndurchblutung aus. Bei einer zügigen Rekanalisierung treten neurologische Defizite oft nur transient auf. So lassen sich transient ischämische Attacken (TIA) von einem ischämischen Hirninfarkt trennen, wenn die Symptomatik binnen 24 Stunden reversibel ist.

Ebenfalls zu den zerebrovaskulären Erkrankungen gehören intrakranielle Hämorrhagien. Auftretende neurologische Defizite begründen sich in raumfordernden Masseneffekten oder/und durch toxische Faktoren des Blutes bei direkten intraparenchymatösen Blutungen.

### **1.3.2 Epidemiologie und Risikofaktoren zerebrovaskulärer Erkrankungen**

Zerebrovaskuläre Ereignisse sind eine der führenden Todesursachen weltweit. In den USA weisen 2,9% der Erwachsenen (älter als 20 Jahre) einen Schlaganfall und 2,3% eine transient ischämische Attacke (TIA) in der Vergangenheit auf (Lloyd-Jones et al., 2010). Die Prävalenz stiller zerebrovaskulärer Ereignisse zwischen 55 und 70 Jahren liegt dagegen schon bedeutend höher bei 11% (Howard et al., 1998). Auf der Grundlage gepoolter Daten aus der „Framingham Heart Study“, der „Atherosclerosis Risk in Communities Study“ und der „Cardiovascular Health Study“ erleiden 13% der Männer und 22% der Frauen im mittleren Lebensalter (40 bis 69 Jahre) innerhalb der ersten 5 Jahre einen erneuten Schlaganfall (Lloyd-Jones et al., 2010). In westlichen Industrieländern gelten zerebrovaskuläre Ereignisse als Hauptgrund für lebenslange Behinderung und Invalidität. Aufgrund der hohen Prävalenz, den gravierenden persönlichen Konsequenzen für den Patienten und den hohen sozioökonomischen Folgen sind die primäre und sekundäre Prävention zerebrovaskulärer Ereignisse eine der größten Herausforderungen der Neurologie.

Für die Ätiologie zerebrovaskulärer Ereignisse spielen vor allem generalisierte Veränderungen der Hirnarterien sowie deren zuführender Gefäße in Folge arteriosklerotischer Veränderungen eine Rolle. Arterielle Hypertonie ist dabei der entscheidende Risikofaktor, sowohl für ischämische Schlaganfälle, als auch für intrakranielle Blutungen. In der Atherosclerosis Risk in Communities Study mit 14 448 Teilnehmern zwischen 45 und 64 Jahren und einer durchschnittlichen Beobachtungsdauer von 13,4 Jahren konnten Ohira et al. als



die drei wichtigsten Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Rauchen identifizieren (Ohira et al., 2006).

Vorhofflimmern ist weiter ein Risikofaktor für Schlaganfälle mit thromboembolischer Ätiologie. Der Prozentsatz, der auf Vorhofflimmern zurückzuführen ist, steigt steil von 1,5% bei 50- bis 59-Jährigen auf 23,5% bei den 80- bis 89-Jährigen (Wolf et al., 1991).

#### **1.4 Obstruktive Schlafapnoe bei zerebrovaskulären Erkrankungen**

Eine aktuelle Meta-Analyse bei 2343 Patienten mit ischämischem oder hämorrhagischem Schlaganfall und transient ischämischen Attacken kommt zu dem Ergebnis, dass 72% der Patienten einen  $AHI > 5 \text{ h}^{-1}$  und 38% der Patienten einen  $AHI > 20 \text{ h}^{-1}$  aufweisen. Dabei ist eine schlafbezogene Atmungsstörung signifikant häufiger bei Patienten mit rezidivierenden Schlaganfällen (Johnson and Johnson, 2010).

Mögliche Ursachen für die hohe Prävalenz könnten darin bestehen, dass kardiovaskuläre und metabolische Folgen der obstruktiven Schlafapnoe, wie arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern und Diabetes, Risikofaktoren zerebrovaskulärer Ereignisse darstellen (Peppard et al., 2000, Mehra et al., 2006, Al-Delaimy et al., 2002). Zur Art des Ereignisses oder dem Zeitpunkt des Ereignisses zeigen sich dagegen keine signifikanten Unterschiede in der Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörungen (Johnson and Johnson, 2010). Auch scheinen obstruktive Atmungsmuster über die Akutphase hinaus konstant zu sein (Parra et al., 2000).

Nach einem Schlaganfall geht eine begleitende schlafbezogene Atmungsstörung mit schlechteren grundlegenden Alltagsfunktionen bei Entlassung sowie nach 3 und 12 Monaten einher (Good et al., 1996). Darüber hinaus ist sie mit einem schlechteren funktionellen Outcome und einer längeren Hospitalisierung verbunden (Kaneko et al., 2003b).

In einer Untersuchung an 161 Schlaganfall- und TIA-Patienten fanden Parra et al., dass der Apnoe-Hypopnoe-Index ein unabhängiger Prädiktor der Mortalität innerhalb eines Zweijahreszeitraum ist (Parra et al., 2004). Daher kann die obstruktive Schlafapnoe nicht nur als Risikofaktor, sondern auch als prognostischer Faktor zerebrovaskulärer Erkrankungen angesehen werden.

Im Umkehrschluss wäre anzunehmen, dass Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und begleitender obstruktiver Schlafapnoe von einer effektiven Behandlung mit CPAP profitieren könnten. Eine mögliche begleitende obstruktive Schlafapnoe wird jedoch selten nach einem zerebrovaskulären Ereignis in Betracht gezogen. Zumal eine Diagnosestellung mit hohem Aufwand verbunden ist (Polygraphie (PG) bzw. Polysomnographie (PSG)). Neurologische Abteilungen und Rehabilitationseinrichtungen verfügen selten über eine derartige Ausstattung (Bassetti et al., 2006). Ein Erkennen der obstruktiven Schlafapnoe anhand von Symptomen und klinischen Zeichen ist daher umso wichtiger. Während exzessive Tagesschläfrigkeit bei den meisten Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe als Kardinalsymptom gesehen wird, gibt es deutliche Hinweise, dass dies bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis nicht der Fall ist (Bassetti et al., 1996, Bassetti and Aldrich, 1999, Wessendorf et al., 2000, Parra et al., 2000, Iranzo et al., 2002, Turkington et al., 2002, Hui et al., 2002, Harbison et al., 2002, McArdle et al., 2003, Nopmaneejumruslers et al., 2005, Bassetti et al., 2006, Broadley et al., 2007, Arzt et al., 2010).

Unklar bleibt, wodurch diese geringere Ausprägung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und begleitender obstruktiver Schlafapnoe begründet ist. Ebenso bezieht keiner der Autoren den möglichen Einfluss der nächtlichen Schlafdauer bzw. Ruhezeit auf diese Verbindung zur Epworth Sleepiness Scale mit ein.

**Tabelle 1: Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und Schlaganfall**

Studie	Patienten	ESS	Ergebnis
Bassetti et al., 1996	38 Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA	58% ESS $\leq$ 10	Von 25 Patienten mit einem AHI $\geq$ 10, berichteten 32% nicht über Schnarchen, 58% nicht über vermehrte Tagesschläfrigkeit. (ESS-Score $>$ 10).
Bassetti et al., 1999	128 Patienten mit akutem Schlaganfall oder TIA	9,0 $\pm$ 4,0 AHI $<$ 10 9,0 $\pm$ 5,0 AHI 10-30 11,0 $\pm$ 5,0 AHI $>$ 30	Vor dem cerebrovaskulären Ereignis berichteten nur 37% über vermehrte Tagesschläfrigkeit.
Wessendorf et al., 2000	147 Patienten nach erstmaligem Schlaganfall aus einer neurologischen Rehabilitationsabteilung	5,5(4,5–6,5)§ RDI $<$ 5 7,7(5,8–9,6)§ RDI $\geq$ 20	Entweder ist gesteigerte Tagesschläfrigkeit kein Problem bei Patienten nach einem cerebrovaskulären Ereignis und begleitender schlafbezogener Atmungsstörung, oder diese Patienten sind sich dessen, möglicherweise aufgrund kognitiver Defizite, nicht bewusst.
Parra et al., 2000	161 Patienten mit erstmaligem Schlaganfall oder TIA, 86 Probanden wurden in der subakuten Phase erneut evaluiert	4,8 $\pm$ 3,3 Akuten Phase 4,5 $\pm$ 2,8 Stablen Phase	Symptome wie gesteigerte Tagesschläfrigkeit sind bei diesen Patienten schwer zu erfassen.
Iranzo et al., 2002	50 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (1. Nacht nach Symptombeginn)	12,9% ESS $>$ 10	90% der Patienten mit einem AHI $\geq$ 10 berichteten über Schnarchen, gesteigerte Tagesschläfrigkeit beklagten 12,9% und

			Apnoen wurde nur bei 41,9% dieser Patienten berichtet.
Turkington et al., 2002	120 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem akuten Schlaganfall)	6 ( 4 to 9)†	Das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit vor dem cerebrovaskulären Ereignis wurde mit der Epworth Sleepiness Scale geschätzt.
Hui et al., 2002	51 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (innerhalb von 4 Tagen nach Beginn des Schlaganfalls)	5,9±3,1 AHI<20 7,3±3,7 AHI≥20	Die schlafbezogene Atmungsstörung bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis unterscheidet sich von der klassischen obstruktiven Schlafapnoe. Dies spiegelt sich in dem Fehlen signifikanter Tagesschläfrigkeit wider.
Harbison et al., 2002	68 Patienten mit akutem Schlaganfall, von denen 50 erneut in der subakuten Phase untersucht wurden	7,0 (0,0–18,0)‡	Der einzige Faktor vor dem zerebrovaskulären Ereignis, welcher in signifikantem Zusammenhang mit der Schwere des Ereignisses stand, war Tagesschläfrigkeit.
McArdle et al., 2003	86 Patienten mit TIA gematcht mit 86 Kontrollen aus dem „Local Family Practice Register“	7,0±4,0 TIA 6,0±4,0 Control	AHI >5 mit exzessiver Tagesschläfrigkeit (ESS >10) zeigten 10 (12%) der Patienten mit TIA und 11 (13%) Kontrollpatienten.
Nopmaneejumrulers et al., 2005	93 Schlaganfall-Patienten, 19% der Probanden mit zentraler Schlafapnoe (CSA)	5,7±0,4 Non-CSA 5,2±0,5 CSA	Es gab keine signifikanten Unterschiede in Alter, Body-Mass-Index, ESS und zugrunde liegenden Krankheiten zwischen Patienten mit und ohne CSA.

Bassetti et al., 2006	152 Patienten mit ischämischen Schlaganfall	5,8±4,1 all 4,9±4,4 AHI <10 6,8±4,4 AHI ≥30	Bemerkenswert ist, dass die Schwere der EDS vor dem Schlaganfall kein Prädiktor für die CPAP-Compliance war.
Broadley et al., 2007	55 Schlaganfall-Patienten	17% ESS >9 OSA 19% ESS >9 No OSA	Das Fehlen einer Verbindung zwischen OSA und dem ESS-Score ist nicht überraschend, da andere Arbeiten zeigen, dass dies ein schlechter Prädiktor für OSA ist.
Arzt et al., 2010	96 Patienten mit Schlaganfall und eine Bevölkerungsstichprobe von 1093 Patienten ohne Schlaganfall. Angepasst nach Alter, Geschlecht, und BMI	3,4 (2,4 4,4)§ AHI <5 3,0 (1,4 4,6)§ 5≥ AHI <15 2,5 (0,1 4,8)§ AHI ≥15	Schlaganfall bezogene kognitive Defizite waren wohl nicht der Grund für das Fehlen exzessiver Tagesschläfrigkeit der Patienten nach einem Schlaganfall.

---

Mittelwert und (Standardabweichung); § 95% Konfidenzintervall; † IQR; ‡ range;

---

## 1.5 Fragestellungen

1. Zeigen Patienten in unserem Kollektiv nach einem zerebrovaskulären Ereignis trotz koexistierender obstruktiver Schlafapnoe ein geringeres Maß an Tagesschläfrigkeit im Gegensatz zu gut vergleichbaren Patienten ohne zerebrovaskuläres Ereignis mit koexistierender obstruktiver Schlafapnoe? Hierzu vergleichen wir den Score der Epworth Sleepiness Scale beider Gruppen.

2. Berichten Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis eine längere nächtliche Ruhezeit als Patienten ohne zerebrovaskuläres Ereignis? Falls das der Fall sein sollte, wäre dies ein möglicher Erklärungsansatz für das geringere

Maß an Tagesschläfrigkeit. Hierzu ziehen wir die berichteten nächtlichen Ruhezeiten unter der Woche und an den Wochenenden beider Gruppen heran.

3. Unterscheiden sich Patienten mit und ohne zerebrovaskuläres Ereignis bezüglich ihres Schlafes in der diagnostischen Polysomnographie und unter CPAP-Therapie? Für den Vergleich des Schlafes bzw. der Atmung im Schlaf dienen der obstruktive/gemischte Apnoe-Index, der zentrale Apnoe-Index, der Arousal-Index, die Gesamtschlafzeit (TST) und der darin enthaltene Anteil Tiefschlaf (N3/4). Zur Beurteilung des Erholungswertes des Schlafes sind vor allem die letzten drei Variablen als objektivierbare Messgrößen anerkannt (Matousek et al., 2004, Vitiello et al., 2004, Argyropoulos et al., 2003, McCall et al., 1992, Kryger et al., 1991, Frankel et al., 1976, Carskadon et al., 1976, Saletu et al., 1975). Zur Bewertung der obstruktiven Schlafapnoe dienen die respiratorischen Kennvariablen (Peter et al., 2007).

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Patientenrekrutierung und -auswahl**

Wir führten eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an 675 Patienten durch, welche sich in einem Zeitraum von 24 Monaten im schlafmedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Marburg zur Evaluation einer obstruktiven Schlafapnoe vorstellten. Eingeschlossen wurden alle Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (<50% aller respiratorischen Ereignisse sind zentrale Apnoen) (American Academy of Sleep Medicine, 1999), die die Kriterien für die obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen nach der „International Classification of Sleep Disorders“ (American Academy of Sleep Medicine, 2005) erfüllten. Weiter ausgewählt wurden alle Patienten, die darüber hinaus für die CPAP-Therapie geeignet waren und die bereit waren sie zu verwenden. Patienten mit anderen Schlafstörungen nach der International Classification of Sleep Disorders (z.B. periodische Gliedmaßen Bewegungsstörung oder Narkolepsie) wurden ausgeschlossen. Demographische und anthropometrische Daten wurden mithilfe eines standardisierten Anamnesebogens durch mehrere Schlafmediziner am Tag der ersten diagnostischen Polysomnographie (PSG) erhoben. Die habituellen Schlafzeiten wurden der Anamnese entnommen.

Als Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis galten alle mit embolischem, thromboembolischem und hämorrhagischem Schlaganfall in der Vergangenheit. Die Diagnosen wurden von der neurologischen Abteilung des Universitätsklinikums Marburg gestellt und der Krankenakte entnommen.

Das verwendete Patientenkollektiv stammt aus der prospektiven Untersuchung von Cassel et al. zur Evaluation der komplexen Schlafapnoe (Cassel et al., 2011).

Die Datenerhebung bzw. -verwendung wurde durch die Ethik-Kommission des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg genehmigt.

## **2.2 Patientenpaarung**

Jedem Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und begleitender obstruktiver Schlafapnoe stellten wir einen nach Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Beschäftigungsstatus und Apnoe-Hypopnoe-Index parallelisierten Patienten als Kontrolle gegenüber. Für die verwendeten metrischen Variablen akzeptierten wir maximal Differenzen von bis zu 5%. Bei den verbleibenden nominalen Variablen akzeptierten wir keine Abweichungen.

## **2.3 Ablauf der Untersuchung**

Alle apparativen Untersuchungen und genutzten Fragebögen waren Teil der klinischen Routinediagnostik. Patienten, die sich zur Erstdiagnostik im schlafmedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Marburg vorstellten, wurden für drei Tage stationär aufgenommen. Die erste Nacht diente der diagnostischen Messung mit einer vollständigen Polysomnographie (diagnostische Polysomnographie). Im Anschluss leiteten wir zwei Nächte mit CPAP-Beatmung unter polysomnographischer Kontrolle ein. Die erste Therapienacht wurde zur Titration genutzt. Der notwendige Therapiedruck wurde so angepasst, dass obstruktive Atmungsmuster eliminiert wurden. Die zweite Therapienacht diente zur Kontrolle unter stabilen Druckbedingungen und ggf. zur Druckoptimierung (CPAP-Nacht).

### **2.3.1 Polysomnographie und Datenaufzeichnung**

Die Aufzeichnung der kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) erfolgte nach internationalem Standard (Iber and American Academy of Sleep Medicine, 2007) im schlafmedizinischen Zentrum Marburg. Zur Erfassung und Speicherung der Daten wurden die vier, in Tabelle 2 dargestellten, Polysomnographiesysteme verwendet.

Die Parameter, gemäß der Aufzeichnungsrichtlinien von Rechtschaffen und Kales sowie der aktuellen Richtlinien der American Academy of Sleep



Medicine (AASM), sind in Tabelle 3 dargestellt (Rechtschaffen and Kales, 1968, Iber and American Academy of Sleep Medicine, 2007).

Tabelle 2: **Verwendete Polysomnographiesysteme**

Embla N7000 Version 4.0 der Firma Medcare GmbH, Wessling  
SOMNOlab der Firma Weinmann, Hamburg  
ALICE 5 der Firma Heinen und Löwenstein GmbH, Bad Ems  
SIDAS-GS der Firma Stimotron, Wendelstein

Zusätzlich wurden die Patienten mit einer Infrarotkamera und Gegensprechanlage überwacht. Die Durchführung, Aufzeichnung und Speicherung der Polysomnographie (PSG) erfolgte durch Mitarbeiter des schlafmedizinischen Zentrums Marburg. Die Auswertung wurde visuell durch erfahrene Mitarbeiter, die von der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung zertifiziert sind, nach einheitlichen Kriterien durchgeführt.

Tabelle 3: **Aufzeichnungsparameter der Polysomnographie**

**Parameter**

Elektroenzephalogramm (EEG)	C3-M2, C4-M1 (10/20System)
Elektrookulogramm (EOG)	Epikanthus li./re. – M2/M1(10/20 System)
Elektromyogramm Kinn (EMG)	M. mentalis
Elektromyogramm Bein (EMG)	M. tibialis
Elektrokardiogramm (EKG)	1 Kanal (II. Ableitung)
Atmungsfluss	nasale Staudruckmessung und Thermistoren
Schnarchgeräusche	Kehlkopfmikrofon
Thorax- /Abdomenexkursion	Embla Induktionsplethysmographie SOMNOlab piezoelektrische Messung ALICE 5 piezoelektrische Messung
Sauerstoffsättigung	pulsoxymetrische Messung
Körperposition	Lagesensor

### 2.3.2 Auswertung des Schlafes, der Arousal und der Atmung

Die Auswertung des Schlafes erfolgte in 30-Sekunden-Epochen nach den visuellen Regeln von Rechtschaffen und Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968). Die zusätzliche Auswertung der Arousals erfolgte nach den Richtlinien der American Sleep Disorders Association (ASDA, 1992).

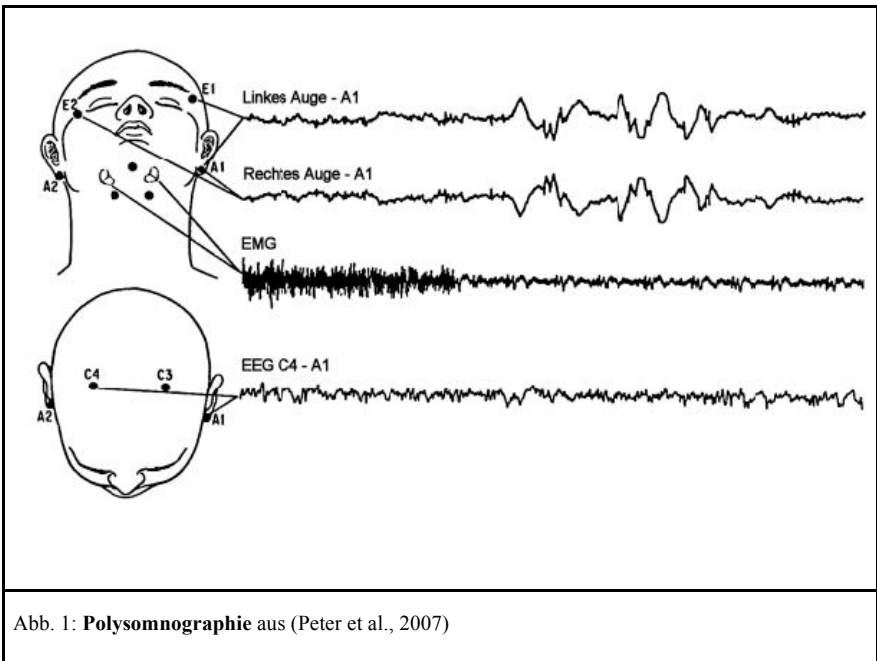


Abb. 1: **Polysomnographie** aus (Peter et al., 2007)

Schema zur Positionierung der Elektroden von EEG, EOG und EMG am Schädel zur Aufzeichnung einer Polysomnographie. Die Positionen C3, C4 und A1 sind nach dem 10–20-System definiert. Die Position des EOG am linken Auge heißt E1, am rechten Auge E2.

Abweichend von Rechtschaffen und Kales wurden die Bezeichnungen der Schlafstadien aktualisiert. Die Schlafstadien NREM1 und NREM2 wurden zu N1 und N2 umbenannt. Die Stadien NREM3 und NREM4 wurden zu N3 bzw. Slow Wave Sleep (SWS) zusammengefasst. Das Stadium REM blieb erhalten.

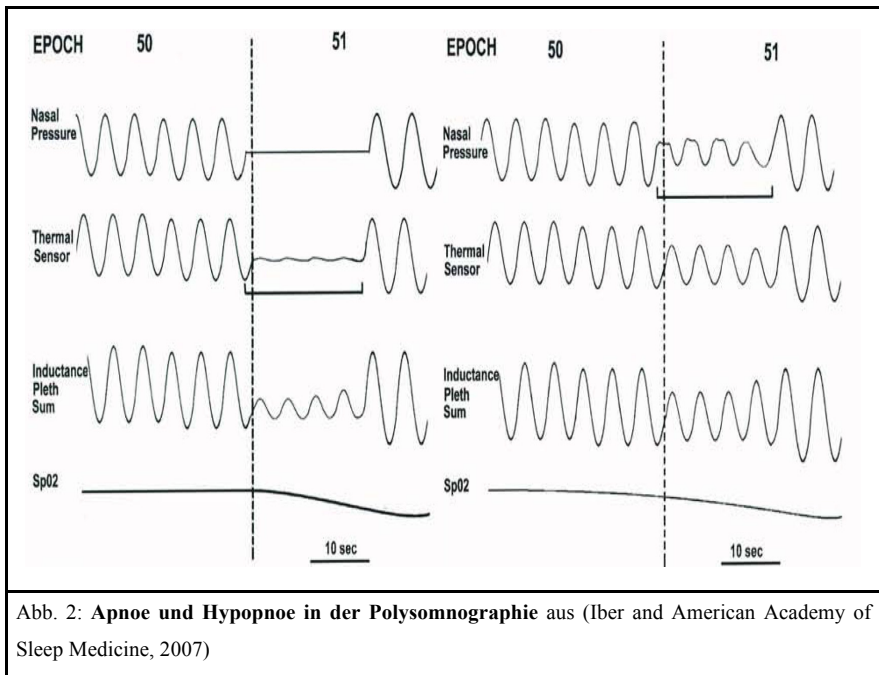
Diese Abweichungen spiegeln sich auch in dem seit 2008 gültigen „Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events“ der American Academy of Sleep Medicine (AASM) wider (Iber and American Academy of Sleep Medicine, 2007).

Weitere verwendete Kennwerte der Polysomnographie waren: Die Total Sleep Time (TST) in Minuten, die Waketime After Sleep Onset (WASO) in Minuten, die Schlaflatenz in Minuten, die Schlafeffizienz in Prozent, die Anzahl der Awakenings und der Arousal-Index als Anzahl pro Stunde Schlaf sowie die mittlere Sauerstoffsättigung über die Nacht ( $\text{SpO}_2$ ). Die Zeit zwischen „Licht aus“ und „Licht an“ beschreibt die Messperiode, welche mit der Time in Bed gleichgesetzt wurde. Die Zeit, die zwischen dem Wunsch des Patienten jetzt schlafen zu wollen (Licht aus) und der ersten Epoche Schlaf vergeht, gilt als die Schlaflatenz. Die Addition aller im Schlaf verbrachter Epochen während der Time in Bed, gilt als Total Sleep Time. Die Differenz aus der Time in Bed, der Schlaflatenz und der Total Sleep Time ergibt die während der Nacht im Stadium Wach verbrachten Minuten, die Waketime After Sleep Onset (WASO), also die Gesamtzeit Wach nach Schlafbeginn. Die Schlafeffizienz ist der Quotient aus Total Sleep Time und Time in Bed. Die Anzahl der Übergänge von Schlaf nach Wach (Awakenings) beziehen sich auf die Total Sleep Time und werden normiert, auf den Durchschnitt pro Stunde Schlaf, wiedergegeben. Ebenso bezieht sich der Arousal-Index auf die Total Sleep Time.

Die Auswertung der Atmung erfolgte nach den respiratorischen Regeln der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (Iber and American Academy of Sleep Medicine, 2007). So gilt ein respiratorisches Ereignis als Apnoe, wenn für mindestens 10 s eine Reduktion der nasalen Staudruckmessung um mehr als 90% zum Ausgangswert eintritt. Weiter wird eine Apnoe als obstruktiv gewertet, wenn während der Apnoe eine Thorax- und Abdomenexkursion als Zeichen einer Atmungsanstrengung besteht. Bleibt diese Atmungsanstrengung

aus, so wird die Apnoe als zentral gewertet, da eine Ösophagusdruckmessung in unseren Polysomnographiesystemen fehlte.

Als Hypopnoe werden Ereignisse von mindestens 10 s Länge gewertet, bei denen es zu einer Abnahme der Amplitude der nasalen Staudruckmessung um mindestens 30% zum Ausgangswert kommt und zusätzlich die Sauerstoffsättigung um mehr als 4% zum Ausgangswert abfällt.



Epoch: 30 Sekunden Epoche; Nasal Pressure: Atmungsflussmessung über nasale Staudruckmessung; Thermal Sensor: Atmungsflussmessung über einen Thermistor; Inductance Pleth Sum: Thorax- bzw. Abdomenexkursion; SpO2: Pulsoxymetrische Messung

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berechnet sich aus allen respiratorischen Ereignissen während des Schlafes geteilt durch die Total Sleep Time und wurde als respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf angegeben. Zusätzlich

berechneten wir weitere Indices für die jeweiligen respiratorischen Ereignisse nach demselben Prinzip. Alle obstruktiven Apnoen während Schlafepochen ergaben den obstruktiven Apnoe- Index, alle zentralen Apnoen während Schlafepochen den zentralen Apnoe-Index und alle Hypopnoen während Schlafepochen den Hypopnoe-Index.

### **2.3.3 Auswertung der Tagesschläfrigkeit**

Die Bewertung der Tagesschläfrigkeit erfolgt anhand der Epworth Sleepiness Scale (ESS) (Johns, 1991). Der Patient wird zu acht monotonen Alltagssituationen befragt, wie wahrscheinlich es für ihn ist, einzuschlafen.

Die Beurteilung erfolgt mittels einer vierstufigen Ordinalskala: Pro Item stehen 0 bis 3 Punkte zur Verfügung. Die Auswertung erfolgt durch die Addition der vergebenen Punkte. Somit ist ein minimaler Wert von 0 Punkten und ein maximaler Wert von 24 Punkten möglich. Werte  $\geq 11$  gelten als schläfrig (Johns, 1993, Johns, 1994, Johns, 2000). Dieser Wert entspricht dem am häufigsten verwendeten Grenzwert (Rosenthal and Dolan, 2008). Der Fragebogen ist psychometrisch ausreichend bestätigt (Peter et al., 2007).

## Epworth Schläfrigkeitsskala

Name: \_\_\_\_\_

Alter (in Jahren): \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Geschlecht (männlich = m; weiblich = w): \_\_\_\_\_  
 Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in den folgenden Situationen einnicken oder einschlafen, sich also nicht nur müde fühlen? Dies bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige der Situationen in letzter Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie sich vorzustellen, wie diese auf Sie gewirkt hätten.

Benutzen Sie die folgende Skala, um die *am besten passende Zahl* für jede Situation auszuwählen.

- 0 = würde **niemals** einnicken
- 1 = **geringe** Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = **mittlere** Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = **hohe** Wahrscheinlichkeit einzunicken

***Es ist wichtig, dass Sie jede Frage so gut Sie können beantworten.***

Situation	Wahrscheinlichkeit des Einnickens
im Sitzen lesend	
beim Fernsehen	
ruhiges Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater oder Versammlung)	
als Mitfahrer in einem Auto, während einer einstündigen Fahrt ohne Unterbrechung	
sich nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben	
wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten	
ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol	
in einem Auto, während man für wenige Minuten im Verkehr anhält	

Abb. 3: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

## 2.4 Statistische Methoden

Alle deskriptiven und inferenzstatistischen Berechnungen wurden mit dem Programmpaket IBM SPSS Statistics (Version 21) durchgeführt.

Alle Variablen wurden mit dem Kolmogorow-Smirnow-Anpassungstest auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund der recht geringen Fallzahlen wurde bereits bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $\leq 0,15$  von einer bedeutsamen Abweichung von der Normalverteilung ausgegangen. In diesem Fall wurden für inferenzstatistische Berechnungen nichtparametrische Methoden verwendet.

Zur Beschreibung von Versuchs- und Kontrollgruppe wurden Mittelwerte und Standardabweichungen (normalverteilte Variablen), Median und 1. und 3. Quartil (nicht normalverteilte Variablen) sowie absolute und relative Häufigkeiten (Prozentangaben) bei nominalen Variablen berechnet.

Häufigkeitsunterschiede wurden mit dem Chi-Quadrat-Mehrfeldertest auf statistische Bedeutsamkeit geprüft.

Vergleiche der zentralen Tendenz zwischen Versuchs- und Kontrollgruppe wurden mit dem t-Test für verbundene Stichproben (normalverteilte Variablen) bzw. dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test (nicht-normalverteilte Variablen) durchgeführt.

Nur bei den 7 Variablen, die zur Beantwortung der Hauptfragestellungen herangezogen wurden (siehe 1.4 Fragestellung), dienen die inferenzstatistischen Berechnungen zum Rückschluss von der Stichprobe auf die Grundgesamtheit. Für diese 7 Variablen wurde dementsprechend eine Adjustierung der Irrtumswahrscheinlichkeit nach Bonferroni vorgenommen. Aus der üblichen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,05$  ergibt sich so eine korrigierte Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p \leq 0,0071$ .

Alle anderen angegebenen Irrtumswahrscheinlichkeiten werden nur als standardisiertes Maß der Effektstärke herangezogen und dienen nicht zum Rückschluss auf die Grundgesamtheit.

### **3 Ergebnisse**

Zwischen November 2005 und November 2007 stellten sich 1005 Patienten mit dem Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung im schlafmedizinischen Zentrum des Universitätsklinikums Marburg vor. Von diesen waren 675 (583 Männer und 92 Frauen) geeignet, an der Studie teilzunehmen. Insgesamt wurden 330 Patienten wegen unvollständiger Datensätze oder anderen Hauptdiagnosen als der obstruktiven Schlafapnoe ausgeschlossen. Insgesamt konnten wir 26 Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit unter den 675 Patienten identifizieren: 19 Patienten nach embolischem bzw. thromboembolischem Schlaganfall, 4 nach einer transient ischämischen Attacke (TIA), 2 nach einer symptomatischen Stenose kranialer Gefäße und 1 Patient nach subarachnoidaler Blutung (SAB). Aus dem verbleibenden Studienkollektiv rekrutierten wir für jeden Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis einen Kontrollpatienten.

Die 7 Variablen, die zur Beantwortung der Hauptfragestellungen herangezogen wurden, sind in den folgenden Tabellen fettgedruckt dargestellt.

#### **3.1 Charakteristika der Studienpopulation**

##### **3.1.a Subjektive Schläfrigkeit**

Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis (CVA) zeigen zum Zeitpunkt der Untersuchung mit  $8,5 \pm 3,3$  Punkten einen signifikant niedrigeren Epworth Sleepiness Scale Score im Vergleich zur Kontrollgruppe mit  $13,1 \pm 4,8$  Punkten ( $p < ,001$ ). Nach der aktuell gültigen Definition exzessiver Tagesschläfrigkeit ( $ESS \geq 11$ ) gelten 6 von 26 Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis und 16 von 26 Kontrollpatienten als exzessiv tagesschläfrig ( $p = ,004$ ).

Ferner berichten Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis von einer signifikant höheren habituellen Schlafzeit unter der Woche ( $521,9 \pm 91,0$  vs.



461,0±66,9 Minuten; ( $p<,001$ )). Bei der Differenz zwischen habitueller Schlafzeit unter der Woche und der habituellen Schlafzeit am Wochenende zeigen Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis im Mittel eine Tendenz zu einem Defizit von 9 Minuten. Kontrollpatienten verlängern dagegen im Mittel ihre habituelle Schlafzeit am Wochenende um 45 Minuten. Dieses Ergebnis ist nicht signifikant.

Tabelle 4: **Stichprobenbeschreibung**

Patienten-Charakteristika	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	p
Alter, Jahre	60,9 (10,5)	60,4 (10,39)	0,289*
Größe, cm	178,0 (172,8/181,3)	174,0 (172,0/178,2)	0,144*
Gewicht, kg	97,8 (14,2)	96,7 (14,9)	0,520*
Body-Mass-Index, kg/cm <sup>2</sup>	31,1 (4,0)	31,3 (4,2)	0,508*
<b>Epworth Sleepiness Scale</b>	<b>8,5 (3,2)</b>	<b>13,1 (4,8)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
EES ≥11, Anzahl (%)	6 (23)	16 (62)	<0,001*
<b>Schlafdauer an Wochentagen, min</b>	<b>521,9 (91,0)</b>	<b>461,0 (66,9)</b>	<b>0,001*</b>
Schlafdauer an Wochenenden, min	512,5 (64,3)	506,3 (70,8)	0,657*
Beschäftigungsstatus			
berentet	16 (61,5%)	16 (61,5%)	1,000*
teilzeit	2 (7,7%)	2 (7,7%)	1,000*
vollzeit	8 (30,8%)	8 (30,8%)	1,000*

Mittelwert und (Standardabweichung); Median und (Q1/Q3); \* Signifikanzniveau nach  $\alpha$ -Adjustierung <0,0071; CVA: cerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit; ESS: Epworth Sleepiness Scale

### 3.1.b Begleitende Diagnosen und Medikation

In der Verteilung der begleitenden Nebendiagnosen finden sich innerhalb der Kontrollgruppe mehr Patienten mit einem Diabetes mellitus ( $p=,035$ ). Über diesen Unterschied hinaus finden sich keine weiteren bedeutenden Unterschiede zwischen den Gruppen. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind hier nur Nebendiagnosen mit einer Prävalenz von über 15% aufgeführt. Die

vollständige Auflistung der Nebendiagnosen ist im Anhang dargestellt (Tabelle 11).

**Tabelle 5: Nebendiagnosen mit einer Prävalenz >15%**

Diagnosen	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
Diabetes mellitus	2 (7,7)	8 (30,8)	0,0352
Stoffwechselstörungen	16 (61,5)	15 (57,7)	0,7827
Lipoproteinstoffwechselstörung	5 (19,2)	4 (15,4)	0,7204
art. Hypertonie	20 (76,9)	16 (61,5)	0,2376
ischämische Herzkrankheit	7 (26,9)	6 (23,1)	0,7546
Krankheiten der Galle und des Pankreas	4 (15,4)	0 (0,0)	0,0379
Anzahl (Prozent)			

**Tabelle 6: Medikation mit einer Prävalenz >15%**

Diagnosen	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
ASS / Clopidogrel	19 (73,1)	8 (30,8)	0,0018
Betablocker	11 (42,3)	11 (42,3)	1,0000
ACE-Hemmer / Sartane	16 (61,5)	16 (61,5)	1,0000
Kalziumantagonisten	7 (26,9)	5 (19,2)	0,5198
Nitrate	4 (15,4)	0 (0,0)	0,0379
Diuretika	7 (26,9)	6 (23,1)	0,7546
Biguanide	1 (3,8)	4 (15,4)	0,1644
Insulin	0 (0,0)	4 (15,4)	0,0379
Statine	10 (38,5)	8 (30,8)	0,5689
Lipidsenker	4 (15,4)	2 (7,7)	0,3953
Gichtmittel (v.a. Allopurinol)	4 (15,4)	5 (19,2)	0,7204
Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)	3 (11,5)	6 (23,1)	0,2805
NSARs	2 (7,7)	4 (15,4)	0,3953
Anzahl (Prozent)			

In der Verteilung der Medikation sind ebenfalls nur Medikamentengruppen mit einer Prävalenz über 15% dargestellt. Auch hier findet sich die vollständige

Darstellung im Anhang (Tabelle 12). Innerhalb der Kontrollgruppe werden mehr Patienten mit Insulin behandelt ( $p=,038$ ). Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis dagegen erhalten häufiger eine Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und/oder Clopidogrel ( $p=,002$ ), sowie Nitrate als Antianginosa ( $p=,038$ ). Über diese Unterschiede hinaus finden sich keine weiteren signifikanten Verteilungen der Medikation zwischen den Gruppen.

### **3.2 Schlafcharakteristika zur diagnostischen PSG und unter CPAP**

Wie nach der Paarung der Patienten zu erwarten, unterscheidet sich der Apnoe-Hypopnoe-Index nicht zwischen den Gruppen. In der Verteilung der pathologischen Atmungsmuster (obstruktive, gemischte, zentrale Apnoen und Hypopnoen) unterscheiden sich Patienten beider Gruppen in der diagnostischen Polysomnographie nicht deutlich. So findet sich bei beiden Gruppen eine moderat ausgeprägte schlafbezogene Atmungsstörung mit vorrangig obstruktiven respiratorischen Ereignissen. Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit weisen eine verlängerte Latenz bis zum Schlafbeginn ( $p=,002$ ) und eine Tendenz zu einer erniedrigten Schlaffeffizienz ( $p=,134$ ) sowie zu einer verkürzten Total Sleep Time ( $p=,251$ ) auf.

Ferner finden wir bei diesen Patienten eine Tendenz zu einer niedrigeren Sauerstoffsättigung über die Nacht ( $92,8\pm 1,9$  vs.  $93,7\pm 1,7$ ;  $p=,025$ ).

Keine relevanten Unterschiede dagegen finden wir in allen respiratorischen Indices, dem Arousal-Index, den Übergängen von Schlaf zu Wach (Awakenings), der in Wach verbrachten Zeit nach Schlafbeginn (WASO) oder der Verteilung der Schlafstadien zum Zeitpunkt der diagnostischen Polysomnographie.

Tabelle 7: Diagnostische Polysomnographie

Patienten-Charakteristika	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
Apnoe-Hypopnoe-Index, h <sup>-1</sup>	33,7 (13,8/54,7)	32,0 (16,2/54,2)	0,979*
<b>obstruktiv und gemischt, h<sup>-1</sup></b>	<b>9,5 (3,8/28,7)</b>	<b>9,3 (2,6/31,3)</b>	<b>0,501*</b>
<b>zentral, h<sup>-1</sup></b>	<b>0,3 (0,0/1,6)</b>	<b>0,2 (0,0/1,4)</b>	<b>0,884*</b>
Hypopnoe, h <sup>-1</sup>	12,0 (6,7/23,4)	12,5 (9,3/21,3)	0,889*
SpO <sub>2</sub> , %	92,8 (1,9)	93,7 (1,7)	0,025*
Schlafeffizienz, %	64,4 (16,1)	71,3 (18,7)	0,134*
Schlaflatenz, min	33,0 (17,9/65,9)	18,0 (8,6/19,5)	0,002*
WASO, min	131,8 (81,0)	120,4 (93,9)	0,624*
<b>Arousal-Index, h<sup>-1</sup></b>	<b>41,4 (16,4)</b>	<b>44,0 (24,0)</b>	<b>0,594*</b>
Awakenings, pro Nacht	54,7 (23,9)	51,5 (26,9)	0,651*
<b>Total Sleep Time, min</b>	<b>317,7 (88,4)</b>	<b>347,0 (102,0)</b>	<b>0,251*</b>
N1, %	19,2 (8,0/22,6)	13,0 (8,6/19,5)	0,889*
N2, %	45,1 (14,2)	47,5 (15,5)	0,587*
<b>N3/4, %</b>	<b>17,7 (12,0)</b>	<b>15,7 (9,2)</b>	<b>0,535*</b>
REM, %	20,3 (6,9)	18,4 (10,4)	0,299*

Mittelwert und (Standardabweichung); Median und (Q1/Q3); \* Signifikanzniveau nach  $\alpha$ -Adjustierung <0,0071; CVA: zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit; CPAP: nasal continuous positive airway pressure; SpO<sub>2</sub>: partielle Sauerstoffsättigung; WASO: waketime after sleep onset; REM: rapid eye movement

Zur Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörung waren 6,6 (6,0/9,1) cm H<sub>2</sub>O für Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis und 7,1 (6,0/8,3) cm H<sub>2</sub>O für Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe erforderlich. Unter Therapie findet sich ein etwas höherer Hypopnoe-Index bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis, verglichen mit der Kontrollgruppe. Der Apnoe-Hypopnoe-Index differiert dagegen signifikant zwischen den Gruppen. Darüber hinaus ergeben sich wiederum keine Unterschiede in der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung, der Schlafeffizienz und -latenz, dem Arousal-Index, der Anzahl der Awakenings, der in Wach verbrachten Zeit nach Schlafbeginn (WASO) oder der Verteilung der Schlafstadien unter CPAP.

Tabelle 8: Zweite Therapienacht unter CPAP

Patienten Charakteristika	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
Apnoe-Hypopnoe-Index, h <sup>-1</sup>	3,4 (1,4/9,7)	1,1 (0,1/3,2)	0,007*
<b>obstruktiv und gemischt, h<sup>-1</sup></b>	<b>0,1 (0,0/0,4)</b>	<b>0,0 (0,0/0,2)</b>	<b>0,408*</b>
<b>zentral, h<sup>-1</sup></b>	<b>0,5 (0,0/2,6)</b>	<b>0,7 (0,0/1,8)</b>	<b>0,236*</b>
Hypopnoe, h <sup>-1</sup>	1,8 (0,2/6,9)	0,3 (0,0/1,8)	0,031*
CPAP-Druck, cm H <sub>2</sub> O	6,6 (6,0/9,1)	7,1 (6,0/8,3)	0,454*
SpO <sub>2</sub> , %	94,3 (2,2)	94,5 (1,6)	0,467*
Schlafeffizienz, %	67,5 (15,7)	72,7 (11,2)	0,156*
Schlaflatenz, min	24,8 (19,7/58,8)	24,5 (11,2/44,8)	0,170*
WASO, min	126,6 (72,2)	100,6 (49,9)	0,113*
<b>Arousal-Index, h<sup>-1</sup></b>	<b>23,5 (13,4)</b>	<b>25,2 (11,1)</b>	<b>0,618*</b>
Awakenings, pro Nacht	39,2 (14,8)	34,4 (13,3)	0,275*
<b>Total Sleep Time, min</b>	<b>331,0 (71,2)</b>	<b>348,1 (71,4)</b>	<b>0,403*</b>
N1, %	9,5 (6,4/12,8)	7,0 (4,4/12,1)	0,183*
N2, %	43,8 (12,7)	43,4 (6,1)	0,860*
<b>N3/4, %</b>	<b>22,5 (10,8)</b>	<b>25,6 (6,8)</b>	<b>0,242*</b>
REM, %	23,0 (7,2)	21,4 (5,8)	0,383*

Mittelwert und (Standardabweichung); Median und (Q1/Q3); \*Signifikanzniveau nach  $\alpha$ -Adjustierung <0,0071; CVA: zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit; CPAP: nasal continuous positive airway pressure; SpO<sub>2</sub>: partielle Sauerstoffsättigung; WASO: waketime after sleep onset; REM: rapid eye movement

Im Vergleich zur diagnostischen Polysomnographie kam es innerhalb beider Gruppen zu einer signifikanten Reduktion der respiratorischen obstruktiven Indices, des Arousal-Index und der Anzahl der Awakenings sowie zu einer deutlichen Verbesserung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung. Es zeigt sich innerhalb beider Gruppen kein signifikanter Effekt der CPAP-Therapie auf die in Wach verbrachte Zeit nach Schlafbeginn (WASO), die Schlafeffizienz oder auf die Latenz bis zum Schlafbeginn. In der Verteilung der Schlafstadien auf die Gesamtschlafzeit profitieren Kontrollpatienten durch eine Reduktion des Stadiums N1 und von einer Expansion des Slow Wave Sleeps (N3/4).

Tabelle 9: Ergebnisse der PSG vor und nach Therapie für die CVA-Gruppe

Patienten Charakteristika	Diag. PSG	CPAP	P
Apnoe-Hypopnoe-Index, h <sup>-1</sup>	33,7 (13,8/54,7)	3,4 (1,4/9,7)	<0,001*
<b>obstruktiv und gemischt, h<sup>-1</sup></b>	<b>9,5 (3,8/28,7)</b>	<b>0,1 (0,0/0,4)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>zentral, h<sup>-1</sup></b>	<b>0,3 (0,0/1,6)</b>	<b>0,5 (0,0/2,6)</b>	<b>0,794*</b>
Hypopnoe, h <sup>-1</sup>	12,0 (6,7/23,4)	1,8 (0,2/6,9)	<0,001*
CPAP-Druck, cm H <sub>2</sub> O		6,6 (6,0/9,1)	
SpO <sub>2</sub> , %	92,8 (1,9)	94,3 (2,2)	<0,001*
Schlafeffizienz, %	64,4 (16,1)	67,5 (15,7)	0,231*
Schlaflatenz, min	33,0 (17,9/65,9)	24,8 (19,7/58,8)	0,354*
WASO, min	131,8 (81,0)	126,6 (72,2)	0,760*
<b>Arousal-Index, h<sup>-1</sup></b>	<b>41,4 (16,4)</b>	<b>23,5 (13,4)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Awakenings, pro Nacht	54,7 (23,9)	39,2 (14,8)	0,001*
<b>Total Sleep Time, min</b>	<b>317,7 (88,4)</b>	<b>331,0 (71,2)</b>	<b>0,396*</b>
N1, %	19,2 (8,0/22,6)	9,5 (6,4/12,8)	0,003*
N2, %	45,1 (14,2)	43,8 (12,7)	0,677*
<b>N3/4, %</b>	<b>17,7 (12,0)</b>	<b>22,5 (10,8)</b>	<b>0,070*</b>
REM, %	20,3 (6,9)	23,0 (7,2)	0,144*
Mittelwert und (Standardabweichung); Median und (Q1/Q3); * Signifikanzniveau nach $\alpha$ -Adjustierung <0,0071; CVA: zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit; CPAP: nasal continuous positive airway pressure; SpO <sub>2</sub> : partielle Sauerstoffsättigung; WASO: waketime after sleep onset; REM: rapid eye movement			

Tabelle 10: Ergebnisse der PSG vor und nach Therapie für die Kontrollgruppe

Patienten Charakteristika	Diag. PSG	CPAP	P
Apnoe-Hypopnoe-Index, h <sup>-1</sup>	32,0 (16,2/54,2)	1,1 (0,1/3,2)	<0,001*
<b>obstruktiv und gemischt, h<sup>-1</sup></b>	<b>9,3 (2,6/31,3)</b>	<b>0,0 (0,0/0,2)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>zentral, h<sup>-1</sup></b>	<b>0,2 (0,0/1,4)</b>	<b>0,7 (0,0/1,8)</b>	<b>0,654*</b>
Hypopnoe, h <sup>-1</sup>	12,5 (9,3/21,3)	0,3 (0,0/1,8)	<0,001*
CPAP-Druck, cm H <sub>2</sub> O		7,1 (6,0/8,3)	
SpO <sub>2</sub> , %	93,7 (1,7)	94,5 (1,6)	0,008*
Schlafeffizienz, %	71,3 (18,7)	72,7 (11,2)	0,715*
Schlaflatenz, min	18,0 (8,6/19,5)	24,5 (11,2/44,8)	0,049*
WASO, min	120,4 (93,9)	100,6 (49,9)	0,248*
<b>Arousal-Index, h<sup>-1</sup></b>	<b>44,0 (24,0)</b>	<b>25,2 (11,1)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
Awakenings, pro Nacht	51,5 (26,9)	34,4 (13,3)	0,017*
<b>Total Sleep Time, min</b>	<b>347,0 (102,0)</b>	<b>348,1 (71,4)</b>	<b>0,961*</b>
N1, %	13,0 (8,6/19,5)	7,0 (4,4/12,1)	0,005*
N2, %	47,5 (15,5)	43,4 (6,1)	0,177*
<b>N3/4, %</b>	<b>15,7 (9,2)</b>	<b>25,6 (6,8)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
REM, %	18,4 (10,4)	21,4 (5,8)	0,206*

Mittelwert und (Standardabweichung); Median und (Q1/Q3); \* Signifikanzniveau nach  $\alpha$ -Adjustierung <0,0071; CVA: zerebrovaskuläres Ereignis in der Vergangenheit; CPAP: nasal continuous positive airway pressure; SpO<sub>2</sub>: partielle Sauerstoffsättigung; WASO: waketime after sleep onset; REM: rapid eye movement

### 3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse

Für die 7 Variablen, die zur Beantwortung der Hauptfragestellungen dienen gilt: Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis zeigen mit 8,5±3,3 Punkten einen signifikant niedrigeren Epworth Sleepiness Scale Score im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 13,1±4,8 Punkten (p<,001). Ferner berichten sie von einer signifikant höheren habituellen Schlafzeit unter der Woche von 521,9±91,0 vs. 461,0±66,9 Minuten (p<,001).

Für den Vergleich des Schlafes bzw. der Atmung im Schlaf finden wir in der diagnostischen Polysomnographie keine Unterschiede im

obstruktiven/gemischten Apnoe-Index (9,5 (3,8/28,7) vs. 9,3 (2,6/31,3);  $p=,501$ ) und im zentralen Apnoe-Index (0,3 (0,0/1,6) vs. 0,2 (0,0/1,4);  $p=,884$ ). Ebenfalls ergeben sich keine relevanten Unterschiede bezüglich der Variablen, denen Bedeutung für den Erholungswert des Schlafes zugeschrieben werden. So unterscheiden sich beide Gruppen nicht wesentlich im Arousal-Index ( $41,4 \pm 16,4$  vs.  $44,0 \pm 24,0$ ;  $p=,594$ ), der Total Sleep Time ( $317,7 \pm 88,4$  vs.  $347,0 \pm 102,0$ ;  $p=,251$ ) und im Tiefschlafanteil (N3/4) ( $17,7 \pm 12,0$  vs.  $15,7 \pm 9,2$ ;  $p=,535$ ).

Unter CPAP-Therapie finden wir im Vergleich des Schlafes bzw. der Atmung im Schlaf wiederum keine Unterschiede im obstruktiven/gemischten Apnoe-Index (0,1 (0,0/0,2) vs. 0,0 (0,0/0,2);  $p=,408$ ) und im zentralen Apnoe-Index (0,5 (0,0/2,6) vs. 0,7 (0,0/1,8);  $p=,236$ ). Ebenfalls ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede in den Variablen zur Beurteilung des Erholungswertes des Schlafes. So unterscheiden sich beide Gruppen auch hier nicht wesentlich im Arousal-Index ( $23,5 \pm 13,4$  vs.  $25,2 \pm 11,1$ ;  $p=,618$ ), der Total Sleep Time ( $331,0 \pm 71,2$  vs.  $348,1 \pm 71,4$ ;  $p=,403$ ) und im Tiefschlafanteil (N3/4) ( $22,5 \pm 10,8$  vs.  $25,6 \pm 6,8$ ;  $p=,242$ ).



## **4 Diskussion**

### **4.1 Diskussion der Methode**

Stärken dieser Arbeit sind ein gepaartes Kollektiv aus der gleichen Grundgesamtheit und eine Datengewinnung mittels vollständiger Polysomnographie. In anderen Untersuchungen werden Kollektive unterschiedlicher Herkunft verglichen, und zur Datengewinnung wird auf den Speicher von Auto-CPAP-Geräten zurückgegriffen.

Eine Limitation dieser Arbeit ist die geringe Anzahl von Patienten mit einem zerebrovaskulären Ereignis in der Vergangenheit in einem großen Kollektiv aus Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Dies erklärt sich dadurch, dass vergleichbare Arbeiten aus Schlaganfallstation und -rehabilitation stammen. Unsere Daten dagegen stammen aus einem pulmonologischen, universitären Schlaflabor und unterscheiden sich deshalb möglicherweise. Innerhalb unserer Gruppe mit Schlaganfallpatienten spiegelt sich die Verteilung der einzelnen zerebrovaskulären Erkrankungen dennoch wider. Unter allen Schlaganfällen sind 87% ischämisch, 10% intrazerebrale Blutungen und 3% Subarachnoidalblutungen (Lloyd-Jones et al., 2010). Zudem finden sich keine Unterschiede zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen hinsichtlich der Lokalisation oder Ätiologie zerebrovaskulärer Ereignisse (Parra et al., 2000, Bassetti and Aldrich, 1999, Dyken et al., 1996).

Sowohl die Epworth Sleepiness Scale als auch die berichteten Schlafzeiten sind subjektiv berichtete Informationen. Diese können systematisch über- oder unterbewertet sein. Patienten, welche über den Tag schläfrig sind, könnten dies, in Ermangelung weiterer Erklärungsansätze, auf eine kürzere Schlafzeit zurückführen. Detailliertere und objektive Messungen zu Schlafzeiten, wie Schlaftagebücher, Aktigraphie und Polysomnographie, zeigen in großen Populationen und kleineren Untersuchungen jedoch hohe Korrelationen

zwischen subjektiven Schätzungen der Schlafdauer und umfangreicheren Verfahren zu deren Messung (Signal et al., 2005, Lockley et al., 1999). Die Verwendung der Epworth Sleepiness Scale ist ebenfalls in ihrer Aussagekraft für die Quantifizierung gesteigerter Tagesschläfrigkeit begrenzt. Dennoch ist sie das in der klinischen Routine am meisten genutzte Verfahren (Rosenthal and Dolan, 2008). Deshalb existieren wohl auch keine Daten über Patienten in der chronischen Phase eines zerebrovaskulären Ereignisses, bei denen Schläfrigkeit mit diesen objektiveren Testverfahren bewertet wurde.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse**

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und koexistierender obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich zu gepaarten Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe eine deutlich geringere Schläfrigkeit am Tage beklagen. Dies ist bedeutsam, da eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit als Kardinalsymptom einer schlafbezogenen Atmungsstörung gilt, und die Patienten meist deshalb einer Diagnostik und damit einer Behandlung zugeführt werden. Die obstruktive Schlafapnoe und die Schlafstruktur unterscheiden sich in der diagnostischen Polysomnographie und unter CPAP klinisch nicht relevant. So profitieren Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen sowie gepaarte Patienten mit ausschließlicher obstruktiven Schlafapnoe von der CPAP Beatmung durch eine Reduktion der respiratorischen Indices, des Arousal-Index, der Anzahl der Awakenings und einer Reduktion des Leichtschlafes.

Unsere Ergebnisse zur Epworth Sleepiness Scale ( $8,5 \pm 3,2$  vs.  $13,1 \pm 4,8$ ) sind übereinstimmend mit Beobachtungen weiterer Arbeiten, die ebenfalls zeigen konnten, dass Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und begleitender obstruktiver Schlafapnoe niedrigere Werte aufweisen und im

Mittel als nicht tagesschläfrig gelten können (Bassetti et al., 2006, Wessendorf et al., 2000, Arzt et al., 2010).

Arzt et al. untersuchten in einer Fall-Kontroll-Studie 96 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe einer Schlaganfall-Rehabilitation und stellten diesen randomisierte Probanden der Wisconsin Sleep Cohort Study als Kontrolle gegenüber. Sie konnten zeigen, dass Patienten nach einem Schlaganfall über alle Kategorien der schlafbezogenen Atmungsstörung hinweg einen niedrigeren Epworth Sleepiness Scale Score aufweisen. Adjustiert nach Alter, Geschlecht und Body-Mass-Index fanden sie für Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit einem  $AHI < 5 \text{ h}^{-1}$  einen um 3,39 Punkte, mit einem  $AHI \geq 5 < 15 \text{ h}^{-1}$  einen um 2,29 Punkte und bei einem  $AHI \geq 15 \text{ h}^{-1}$  einen um 2,45 Punkte niedrigeren Epworth Sleepiness Scale Score verglichen mit dem Kontrollkollektiv. Weiter konnten sie ausschließen, dass dies durch kognitive Einschränkungen erklärt werden kann (Arzt et al., 2010).

Bassetti et al. untersuchten prospektiv 152 Patienten nach einem akuten zerebrovaskulären Ereignis. Es zeigte sich zwar für Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe ( $AHI \geq 30 \text{ h}^{-1}$ ) ein höherer Epworth Sleepiness Scale Score ( $6,8 \pm 4,4$  vs.  $4,9 \pm 4,4$ ) als bei Patienten mit leichter oder ohne obstruktive Schlafapnoe ( $AHI < 10 \text{ h}^{-1}$ ), jedoch erreichten die meisten Patienten keinen Epworth Sleepiness Scale Score  $\geq 11/24$  und litten somit nicht unter exzessiver Tagesschläfrigkeit (Bassetti et al., 2006).

Die Ergebnisse von Wessendorf et al. zeigen Ähnliches: Selbst bei Patienten mit einem  $AHI \geq 20 \text{ h}^{-1}$  war subjektive Schläfrigkeit, obwohl höher als bei Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung, kein führendes Symptom. Sie untersuchten dafür 170 Patienten nach einem Schlaganfall während der Rehabilitation. Patienten mit einem  $RDI < 5 \text{ h}^{-1}$  (Respiratory Disturbance Index) hatten im Mittel einen Epworth Sleepiness Scale Score von 5,5 Punkten im Vergleich zu einem mittleren Epworth Sleepiness Scale Score von 7,7 Punkten bei Patienten mit einem  $RDI \geq 20 \text{ h}^{-1}$  (Wessendorf et al., 2000).

Unsere Ergebnisse zeigen für Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis im Mittel einen Epworth Sleepiness Scale Score von  $8,5 \pm 3,2$  Punkten bei einem mittleren AHI von  $36,0 \pm 24,9 \text{ h}^{-1}$ . Dieses Ergebnis ist mit den beschriebenen Arbeiten vergleichbar. Keine dieser Arbeiten erfasste jedoch die habituellen Schlafzeiten von Patienten nach einem Schlaganfall und begleitender obstruktiver Schlafapnoe oder verglich diese mit Patienten mit ausschließlicher obstruktiver Schlafapnoe.

Unter der Annahme, dass die Menge des Nachtschlafes unter Schlafgesunden den wohl größten Einfluss auf Schläfrigkeit am Tage hat (Borbely and Achermann, 1992, Cluydts et al., 2002), liegt der Verdacht nahe, dass dieser Zusammenhang auch für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe gültig ist. Ein geringeres Maß an Schläfrigkeit am Tage ist bei einer Stunde mehr nächtlicher Ruhezeit sehr plausibel. In Untersuchungen, welche die Schlafdauer von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe berücksichtigten, zeigt sich fast einheitlich ein Zusammenhang zwischen kürzerer, berichteter Schlafzeit und einem höheren Grad an Tagesschläfrigkeit (Gottlieb et al., 1999, Kapur et al., 2005, Koutsourelakis et al., 2008, Rosenthal et al., 1997).

Ein möglicher Faktor, der die nächtliche Ruhezeit beeinflusst ist der Beschäftigungsstatus. Menschen in Vollzeitbeschäftigung richten ihren morgendlichen Aufstehzeitpunkt nach dem Arbeitsbeginn. Bei jungen, schlafgesunden Erwachsenen konnte gezeigt werden, dass diese mit zunehmender täglicher Arbeitszeit eine kürzere Schlafzeit und über den Tag eine erhöhte Schläfrigkeit berichten (Breslau et al., 1997).

Daher parallelisierten wir unsere Gruppen bezüglich des Beschäftigungsstatus. Keine Aussagen können wir dagegen treffen, ob die beobachtete längere Schlafzeit auf das zerebrovaskuläre Ereignis an sich zurückgeführt werden kann.

Nach unserem Wissen gibt es wenige Angaben zur habituellen Schlafdauer bei Patienten vor und nach einem zerebrovaskulären Ereignis, ob mit oder ohne obstruktive Schlafapnoe. Polysomnographische Untersuchungen aus der Akutphase berichten sowohl Insomnie (Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen) als auch Hypersomnie (Unfähigkeit, wach zu bleiben und übermäßige Tagesschläfrigkeit) (Bakken et al., 2011, Terzoudi et al., 2009, Bassetti and Aldrich, 2001, Muller et al., 2002, Vock et al., 2002, Hermann et al., 2008). Kürzlich veröffentlichte Daten zum Schlaf-Wach-Zyklus aus der Akutphase eines Schlaganfalls zeigen während der Hospitalisierung eine breite Verteilung der Schlafdauer. Mehr als die Hälfte der Patienten schlafen weniger als 360 Minuten oder mehr als 480 Minuten während der Nacht. Die durchschnittliche Schlafzeit über Tag ist mit 85 Minuten für ein klinisches Setting nicht ungewöhnlich (Bakken et al., 2011).

Über die Akutphase hinaus untersuchten Hermann et al. die habituellen Schlafgewohnheiten von 46 Patienten mit paramedianem Thalamusinfarkt ohne begleitende obstruktive Schlafapnoe. Alle Patienten zeigten ein deutlich gesteigertes Schlafbedürfnis innerhalb der ersten 24 h nach dem Schlaganfall, welches im Verlauf von 12 Monaten stetig abnahm, jedoch gegenüber dem Bedürfnis vor dem Ereignis erhöht blieb (Hermann et al., 2008). 27 Patienten mit hemisphärischem Schlaganfall und ausgeschlossener obstruktiver Schlafapnoe dagegen berichten vor dem Ereignis im Mittel die gleiche habituelle Schlafzeit von 480 min wie 5 bis 24 Monate danach (Vock et al., 2002). Eine Berücksichtigung des Beschäftigungsstatus fand in beiden Arbeiten nicht statt. Somit bleiben Folgen einer Berufsunfähigkeit oder Berentung auf die habituellen Schlafgewohnheiten in der chronischen Phase des Schlaganfalls möglicherweise unberücksichtigt.

Populationsbasierte Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und habituellen Schlafgewohnheiten

fokussierten sich in der Vergangenheit vor allem auf die negativen Einflüsse durch Schlafdeprivation. In jüngster Zeit konnten jedoch epidemiologische Studien zeigen, dass längere Schlafzeiten statistisch mit gesteigerter Morbidität und Mortalität assoziiert sind. In vielen Arbeiten sind diese Zusammenhänge sogar stärker als jene mit Schlafdeprivation (Patel et al., 2006).

Cappuccio et al. veröffentlichten kürzlich eine Metanalyse aus 15 prospektiven, populationsbasierten Studien mit ca. 500 000 Teilnehmern und einem Follow-up von 6,9 bis 25 Jahren. Sie konnten ein erhöhtes Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit oder an einem Schlaganfall zu erkranken oder zu versterben, an beiden Enden der Verteilung der Schlafdauer zeigen. Kurzschläfer ( $\leq 6$  h) haben ein größeres Risiko an einem Schlaganfall zu erkranken oder zu sterben (RR 1,15 (1,0-1,31);  $p=0,047$ ) als jene, die 7-8 h pro Nacht schlafen. Ferner zeigen Langschläfer ( $\geq 8$  h) ein ebenfalls erhöhtes Risiko für diese Ereignisse (1,65 (1,45-1,87);  $p<0,0001$ ) (Cappuccio et al., 2011). So zeigt sich eine U-förmige Verteilung zwischen der Schlafdauer und dem Auftreten eines Schlaganfalls.

Daten aus dem „National Health Interview Survey“ mit ca. 30 000 Teilnehmern bestätigen diese Ergebnisse und belegen ferner, dass dieser Zusammenhang unabhängig von Alter, Geschlecht, Ethnizität, Rauchen, Alkohol, moderater körperlicher Aktivität, BMI, Diabetes, Hypertonie und Depression ist (Sabanayagam and Shankar, 2010). Allerdings existieren keine Arbeiten, die einen möglichen Mechanismus als Ursache dieser Beobachtung hinreichend belegen können. Somit ist bis jetzt unklar, ob eine Verlängerung der habituellen Schlafdauer eine mögliche Konsequenz des zerebrovaskulären Ereignisses in seiner chronischen Phase darstellt oder bereits vor dessen Eintreten ein Marker für ein erhöhtes Risikoprofil ist.

Aufgrund der multifaktoriellen Ätiologie gesteigerter Tagesschläfrigkeit erfassten wir auch die Nebendiagnosen unserer Patienten. Hier tritt ebenfalls

die Ähnlichkeit beider Subkollektive hervor, auch wenn wir keine Parallelisierung anhand der Nebendiagnosen vorgenommen hatten. Verbleibende statistische Unterschiede erreichen mit Ausnahme des Diabetes mellitus keine klinische Relevanz. Allerdings existieren Arbeiten, die im Vorhandensein eines Diabetes ein Risiko für eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit sehen (Bixler et al., 2005). Diesen möglichen Einfluss können wir nicht ausschließen, jedoch sehen wir in diesem Unterschied keine hinreichende Erklärung unserer Ergebnisse. Offensichtlich können auch zahlreiche Medikamente, einschließlich Sedativa, Hypnotika, Anxiolytika, Antihistaminika, Antidepressiva, Antihypertensiva, Antikonvulsiva und Neuroleptika eine verstärkte Schläfrigkeit hervorrufen. Die meisten dieser Substanzen werden jedoch nicht von den in unsere Studie eingeschlossenen Patienten eingenommen oder deren Einnahme verteilt sich gleichmäßig über beide Gruppen. Verbleibende statistisch signifikante Unterschiede können aufgrund der geringen Fallzahl nicht als klinisch bedeutsam betrachtet werden. Die schlafbezogene Atmungsstörung bei Patienten in der chronischen Phase des zerebrovaskulären Ereignisses unterscheidet sich nicht bedeutsam in den Variablen der diagnostischen Polysomnographie von nach Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Beschäftigungsstatus und Apnoe-Hypopnoe-Index gepaarten Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe. Als objektivierbare polysomnographische Variablen der Schlafqualität können der Arousal-Index, die Gesamtschlafzeit und der darin enthaltene Anteil an Tiefschlaf (N3/4) angenommen werden (Matousek et al., 2004, Vitiello et al., 2004, Argyropoulos et al., 2003, McCall et al., 1992, Kryger et al., 1991, Frankel et al., 1976, Carskadon et al., 1976, Saletu et al., 1975). Auch hier können wir keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen. Der direkte Vergleich zu ähnlich großen Kollektiven, jedoch aus der Akut- und Subakutphase, zeigt ähnliche Verteilungen der respiratorischen Indices und der Schlafstruktur (Ryan et al., 2011, Haba-Rubio et al., 2012, Kaneko et al., 2003b, Wessendorf et al.,

2000). In der chronischen Phase bestätigen unsere Ergebnisse aus der diagnostischen Polysomnographie eine dominant obstruktive Atmungsstörung. Der einzig verbleibende Unterschied in der diagnostischen Polysomnographie lässt sich wiederum auf die verstärkte Schläfrigkeit der Kontrollgruppe zurückführen. Diese zeigt eine kürzere Latenz bis zum Schlafbeginn. Ein solches Ergebnis spricht für einen höheren Schlafdruck dieser Patienten, auch in der artifiziellen Umgebung eines Schlaflabors.

Die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe führt für beide Gruppen zu einem vergleichbaren Resultat in der ersten Nacht unter stabilem CPAP. In der Summe existieren 10 Studien mit insgesamt 457 Patienten, welche CPAP nach einem zerebrovaskulären Ereignis und begleitender obstruktiver Schlafapnoe untersuchen. Von diesen Arbeiten sind nur drei randomisierte Studien, und nur eine Arbeit erfasst polysomnographische Daten zum Schlafprofil. Nach unserem Wissen sind unsere Daten die einzigen, welche sowohl respiratorische als auch schlafbezogene Daten erfassen und diese Daten gepaarten Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe gegenüberstellen.

Erwartungsgemäß können wir zeigen, dass CPAP in beiden Gruppen die obstruktiven, respiratorischen Indices, den Arousal-Index und die Anzahl der Awakenings reduziert und die durchschnittliche Sauerstoffsättigung signifikant verbessert. Dennoch findet sich unter CPAP ein leicht erhöhter Hypopnoe-Index und ein höherer Apnoe-Hypopnoe-Index bei Patienten in der stabilen Phase nach einem zerebrovaskulären Ereignis. Dies könnte einerseits ein Indiz für ein Residuum zentraler Schädigung sein, welches sich nach Eliminierung pharyngealer Obstruktion zeigt, zumal Hypoventilationen zentraler Genese aufgrund fehlender ösophagealer Druckmessung im Scoring als Hypopnoe gewertet wurden. Andererseits treten aber im ungestörten Schlaf zentrale Apnoen und Hypopnoen während Einschlafvorgängen sowie im REM-Schlaf auf, ohne dass sie eine pathologische Bedeutung haben (Skatrud and Dempsey,



1983, Pack et al., 1992). So führen mehr Awakenings, eine Schlaffragmentierung, mehr Leichtschlaf und mehr Zeit Wach nach Schlafbeginn (WASO) zu mehr zentralen Atmungsstörungen (Marrone et al., 1991, Malhotra et al., 2008, Dernaika et al., 2007). Insgesamt zeigen unsere Daten tendenziell das Bild eines unruhigeren Schlafes bei Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis unter CPAP, auch wenn kein Einzelergebnis statistisch bedeutsam ist. Wessendorf et al. beobachten ebenfalls einen noch erhöhten Apnoe-Hypopnoe-Index unter CPAP und führen dies auf eine Fragmentierung des Schlafes dieser Patienten zurück (Wessendorf et al., 2001). Die Auswirkungen der CPAP-Therapie auf das Schlafprofil fallen im Vergleich der beiden Gruppen dennoch deutlicher innerhalb der Kontrollgruppe aus. Hier kommt es neben einer signifikanten Reduktion des Leichtschlafes (N1) zu einer Expansion des Slow Wave Sleep (N3/4). Wir sehen auch darin vielmehr eine Konsequenz der gesteigerten Schläfrigkeit der Kontrollpatienten und ein Reboundphänomen wie es nach Schlafdeprivation bekannt ist (Gillberg and Akerstedt, 1994).

Die Rolle von CPAP bei zerebrovaskulären Erkrankungen und begleitender obstruktiver Schlafapnoe ist Gegenstand aktueller Diskussionen (Cereda et al., 2012, Levy and Pepin, 2011). Es bleibt unsicher, ob diese Therapie langfristig mit hoher Compliance realisierbar ist. Trotz starker Hinweise auf positive Effekte einer CPAP-Therapie sind fundierte Kenntnisse über die Effektivität noch nicht ausreichend bekannt. Compliance, in den folgenden Arbeiten definiert als eine Nutzung von mindestens 4 Stunden pro Nacht, zeigen in drei randomisierten und kontrollierten Studien nur 47-72% der Patienten (Parra et al., 2011, Hsu et al., 2006, Sandberg et al., 2001). In weiteren offenen Studien liegt diese lediglich zwischen 29-70,5% (Minnerup et al., 2012, Martinez-Garcia et al., 2005, Wessendorf et al., 2001). Maßgeblich beeinflusst wird die Compliance mit CPAP durch die spontane Verbesserung der obstruktiven

Schlafapnoe nach der Akutphase des zerebrovaskulären Ereignisses und durch das Fehlen exzessiver Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und obstruktiver Schlafapnoe (Cereda et al., 2012, Parra et al., 2011).

#### **4.3 Fazit**

Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und obstruktiver Schlafapnoe berichten eine geringere Tagesschläfrigkeit als gepaarte Patienten ohne zerebrovaskuläre Erkrankungen. Für dieses bereits von anderen Autoren beobachtete Phänomen kann in dieser Arbeit durch die deutlich längere berichtete Schlafzeit der Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung erstmals ein Erklärungsansatz vorgestellt werden. Offen bleibt allerdings, ob der durchaus plausible Zusammenhang „längere Schlafzeit – geringere Tagesschläfrigkeit“ kausal ist oder ob die zerebrovaskuläre Erkrankung z.B. sowohl auf Schlafwahrnehmung als auch auf Wachheitserleben Einfluss hat. Die schlafbezogene Atmungsstörung bei Patienten in der chronischen Phase des zerebrovaskulären Ereignisses unterscheidet sich dagegen nicht bedeutsam in den Variablen der diagnostischen Polysomnographie und der Therapie mit CPAP.

## 5 Zusammenfassung (Summary)

### 5.1 Zusammenfassung

**Hintergrund:** Zerebrovaskuläre Ereignisse zählen zu den führenden Todesursachen und bedingen häufig lebenslange Behinderung und Invalidität. Bisher noch weitgehend unbekannt oder noch nicht ausreichend erhoben, ist der Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf zerebrovaskuläre Ereignisse und umgekehrt. Gesteigerte Tagesschläfrigkeit gilt als ein Kardinalsymptom der obstruktiven Schlafapnoe. Patienten werden meist deshalb einer Diagnostik und Therapie zugeführt. Vorrausgegangene Arbeiten legen nahe, dass Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit begleitender obstruktiver Schlafapnoe keine gesteigerte Tagesschläfrigkeit beklagen. Vor diesem Hintergrund wollen wir prüfen, ob Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis mit obstruktiver Schlafapnoe im Vergleich zu Patienten mit ausschließlich obstruktiver Schlafapnoe, ebenfalls keine vermehrte Tagesschläfrigkeit beklagen, ob dies mit einer veränderten nächtlichen Ruhezeit einhergeht und ob sie sich bezüglich ihres Schlafes in der diagnostischen Polysomnographie und unter CPAP-Therapie unterscheiden.

**Methode:** Dazu führten wir eine retrospektive Fall-Kontroll-Studie an 675 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe durch, untersuchten 26 Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis und weitere 26, nach Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Beschäftigungsstatus und Apnoe-Hypopnoe-Index, parallelisierte Patienten als Kontrollgruppe. Wir verwendeten dazu Daten aus der klinischen Anamnese, sowie aus der diagnostischen Polysomnographie und der anschließenden CPAP-Therapie unter polysomnographischer Kontrolle.

**Ergebnisse:** Verglichen mit den Kontrollpatienten zeigen Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis einen signifikant niedrigeren Epworth Sleepiness Scale Score ( $8.5 \pm 3.3$  vs.  $13.1 \pm 4.8$ ;  $p < .001$ ). Nach der aktuell gültigen Definition exzessiver Tagesschläfrigkeit ( $ESS \geq 11$ ) gelten 6 von 26 Patienten

mit einem zerebrovaskulären Ereignis und 16 von 26 Kontrollpatienten als exzessiv tagesschläfrig ( $p=,004$ ). Ferner berichten Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis von einer höheren habituellen Schlafzeit unter der Woche von  $521.9 \pm 91,0$  vs.  $461.0 \pm 66.9$  Minuten ( $p<,001$ ). Die schlafbezogene Atmungsstörung in der chronischen Phase des zerebrovaskulären Ereignisses unterscheidet sich nicht bedeutsam in den Variablen der diagnostischen Polysomnographie und unter CPAP.

**Schlussfolgerung:** Patienten mit zerebrovaskulären Erkrankungen und obstruktiver Schlafapnoe berichten eine geringere Tagesschläfrigkeit als gepaarte Patienten ohne zerebrovaskuläre Erkrankungen. Für dieses bereits von anderen Autoren beobachtete Phänomen kann in dieser Arbeit durch die deutlich längere berichtete Schlafzeit der Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung erstmals ein Erklärungsansatz vorgestellt werden. Offen bleibt allerdings, ob der durchaus plausible Zusammenhang „längere Schlafzeit – geringere Tagesschläfrigkeit“ kausal ist oder ob die zerebrovaskuläre Erkrankung z.B. sowohl auf Schlafwahrnehmung als auch auf Wachheitserleben Einfluss hat. Die schlafbezogene Atmungsstörung bei Patienten in der chronischen Phase des zerebrovaskulären Ereignisses unterscheidet sich dagegen nicht bedeutsam in den Variablen der diagnostischen Polysomnographie und der Therapie mit CPAP.

## 5.2 Summary

**Background:** Cerebrovascular events are among the leading main causes of death and often lead to lifelong disability and invalidity. So far the influence of obstructive sleep apnea on cerebrovascular events and vice versa, is either still largely unknown or has not yet been investigated sufficiently. The most common usual indication for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea is increased daytime sleepiness. Former studies suggest that patients who had experienced a cerebrovascular event with accompanying obstructive sleep apnea did not suffer from increased daytime sleepiness.

Therefore we tested if patients after a cerebrovascular event despite a coexisting obstructive sleep apnea do not suffer from increased sleepiness. Furthermore we investigated if this phenomenon goes hand in hand with an altered nocturnal rest period, regardless of their employment status. Next, we compared whether patients who had experienced a cerebrovascular event accompanied by obstructive sleep apnea, differ in their characteristic variables from patients suffering from obstructive sleep apnea only. We wanted to find out if there are differences in nocturnal sleeping patterns and whether the two groups of patients differ with regards to their sleep quality in diagnostic polysomnography and under stable CPAP.

**Method:** We conducted a retrospective case-control study of a cohort of 675 patients with obstructive sleep apnea, examined 26 patients who had experienced a cerebrovascular event and used another 26 patients who were parallelized by age, sex, height, weight, employment status and apnea-hypopnea index as a control group. Therefore we used data from the clinical history, as well as the diagnostic polysomnography and subsequent CPAP therapy under polysomnographic control.

**Results:** In comparison with control patients, patients after a cerebrovascular event had a significantly lower Epworth Sleepiness Scale score ( $8,5 \pm 3,3$  vs.  $13,1 \pm 4,8$  ( $p < ,001$ )). According to the current definition of excessive daytime sleepiness ( $ESS \geq 11$ ) 6 out of 26 patients with a cerebrovascular event and 16 out of 26 control patients fall under the category of excessive daytime sleepiness ( $p = ,004$ ). Furthermore, after a cerebrovascular event patients reported a higher habitual sleep time during the week from  $521,9 \pm 91,0$  vs.  $461,0 \pm 66,9$  minutes ( $p < ,001$ ). The sleep-related breathing disorder in the chronic phase of the cerebrovascular event does not differ significantly in the variables of diagnostic polysomnography and under stable CPAP.

**Conclusion:** Patients suffering from cerebrovascular disease and obstructive sleep apnea report a significantly lower pronounced habitual daytime sleepiness than matched patients without cerebrovascular diseases. For this phenomenon which was already observed by other authors, this work can present an explanation for the first time illustrated by the observably extended reported sleep time of patients with cerebrovascular disease. It remains to be seen however, whether the plausible context, longer sleep time - less daytime sleepiness is causal or whether, for example cerebrovascular disease has influence on both sleep perception as well as alertness experience. The sleep-related breathing disorder in patients during the chronic phase of the cerebrovascular event, does not differ significantly in the variables of diagnostic polysomnography and treatment with CPAP.

## 6 Anhang

Tabelle 11: **Nebendiagnosen vollständig**

Diagnosen	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
bösartige Neubildungen	2 (7,7)	0 (0,0)	0,1552
Erkrankungen der Schilddrüse	2 (7,7)	2 (7,7)	1,0000
Diabetes mellitus	2 (7,7)	8 (30,8)	0,0352
Stoffwechselstörungen	16 (61,5)	15 (57,7)	0,7827
Lipoproteinstoffwechselstörung	5 (19,2)	4 (15,4)	0,7204
Tabakabusus	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Depression	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
PLMS/RLS	1 (3,8)	3 (11,5)	0,3073
Augenerkrankungen	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
art. Hypertonie	20 (76,9)	16 (61,5)	0,2376
ischämische Herzkrankheit	7 (26,9)	6 (23,1)	0,7546
sonstige Herzkrankheit	3 (11,5)	1 (3,8)	0,3073
Arrhythmien	3 (11,5)	2 (7,7)	0,6459
Krankheiten der oberen Atemwege	3 (11,5)	3 (11,5)	1,0000
Krankheiten der unteren Atemwege	3 (11,5)	0 (0,0)	0,0770
COPD	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
Asthma bronchiale	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
GERD	0 (0,0)	4 (15,4)	0,0379
Krankheiten der Galle und des Pankreas	4 (15,4)	0 (0,0)	0,0379
Krankheiten des Muskel-Skelett-Systems	3 (11,5)	3 (11,5)	1,0000
Niereninsuffizienz	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Anzahl (Prozent)			

Tabelle 12: **Medikation vollständig**

Diagnosen	CVA (n=26)	Kontrolle (n=26)	P
ASS / Clopidogrel	19 (73,1)	8 (30,8)	0,0018
Marcumar	2 (7,7)	2 (7,7)	1,0000
Betablocker	11 (42,3)	11 (42,3)	1,0000
ACE-Hemmer / Sartane	16 (61,5)	16 (61,5)	1,0000
Kalziumantagonisten	7 (26,9)	5 (19,2)	0,5198
Nitrate	4 (15,4)	0 (0,0)	0,0379
Diuretika	7 (26,9)	6 (23,1)	0,7546
Alpha 2 Agonisten	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
Antiarrhythmika	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Biguanide	1 (3,8)	4 (15,4)	0,1644
Sulfonylharnstoffe	2 (7,7)	0 (0,0)	0,1552
Glitazone	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Insulin	0 (0,0)	4 (15,4)	0,0379
Statine	10 (38,5)	8 (30,8)	0,5689
Lipidsenker	4 (15,4)	2 (7,7)	0,3953
Gichtmittel (v.a. Allopurinol)	4 (15,4)	5 (19,2)	0,7204
Bronchodilatator / inhalitive Steroide	3 (11,5)	1 (3,8)	0,3073
Protonenpumpeninhibitoren (PPIs)	3 (11,5)	6 (23,1)	0,2805
L-Thyroxin	2 (7,7)	1 (3,8)	0,5610
Jod	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Thyreostatika	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Antidepressiva	2 (7,7)	1 (3,8)	0,5610
Johanniskraut	0 (0,0)	1 (3,8)	0,3221
Antiepileptika	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Dopaminergika	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Glaukommittel	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Rhinologikum	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
NSARs	2 (7,7)	4 (15,4)	0,3953
Opiode	1 (3,8)	0 (0,0)	0,3221
Urospasmolytika	1 (3,8)	2 (7,7)	0,5610
Ginkopräparate	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Mineralstoffe	2 (7,7)	0 (0,0)	0,1552
Vitamine	1 (3,8)	1 (3,8)	1,0000
Anzahl (Prozent)			



## 7 Verzeichnisse

### 7.1 Literatur

- AL-DELAIFY, W. K., MANSON, J. E., WILLETT, W. C., STAMPFER, M. J. & HU, F. B. 2002. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *Am J Epidemiol*, 155, 387-93.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. 1999. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22, 667-89.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. 2005a. *The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual*, Westchester, Ill., American Academy of Sleep Medicine.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. 2005b. *The international classification of sleep disorders : diagnostic and coding manual 2nd ed*, Westchester, Ill., American Academy of Sleep Medicine.
- ARMITAGE, R., TRIVEDI, M., HOFFMANN, R. and RUSH, A.J., 1997: Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. *Depress Anxiety*, 5, 97-102.
- ARGYROPOULOS, S.V., HICKS, J.A., NASH, J.R., BELL, C.J., RICH, A.S., NUTT, D.J. and WILSON, S.J., 2003: Correlation of subjective and objective sleep measurements at different stages of the treatment of depression. *Psychiatry Res*, 120, 179-190.
- ARZT, M., YOUNG, T., PEPPARD, P. E., FINN, L., RYAN, C. M., BAYLEY, M. & BRADLEY, T. D. 2010. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke*, 41, e129-34.
- ASDA 1992. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*, 15, 173-84.
- BABU, A. R., HERDEGEN, J., FOGELFELD, L., SHOTT, S. & MAZZONE, T. 2005. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*, 165, 447-52.
- BAKKEN, L. N., LEE, K. A., KIM, H. S., FINSET, A. & LERDAL, A. 2011. Sleep-Wake Patterns during the Acute Phase after First-Ever Stroke. *Stroke Res Treat*, 2011, 936298.

- BASSETTI, C. & ALDRICH, M. S. 1999. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep*, 22, 217-23.
- BASSETTI, C., ALDRICH, M. S., CHERVIN, R. D. & QUINT, D. 1996. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology*, 47, 1167-73.
- BASSETTI, C. L. & ALDRICH, M. S. 2001. Sleep electroencephalogram changes in acute hemispheric stroke. *Sleep Med*, 2, 185-194.
- BASSETTI, C. L., MILANOVA, M. & GUGGER, M. 2006. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke*, 37, 967-72.
- BECKER, H. F., JERRENTUP, A., PLOCH, T., GROTE, L., PENZEL, T., SULLIVAN, C. E. & PETER, J. H. 2003. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*, 107, 68-73.
- BIXLER, E. O., VGONTZAS, A. N., LIN, H. M., CALHOUN, S. L., VELA-BUENO, A. & KALES, A. 2005. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*, 90, 4510-5.
- BIXLER, E. O., VGONTZAS, A. N., LIN, H. M., TEN HAVE, T., LEIBY, B. E., VELA-BUENO, A. & KALES, A. 2000. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med*, 160, 2289-95.
- BIXLER, E. O., VGONTZAS, A. N., LIN, H. M., TEN HAVE, T., REIN, J., VELA-BUENO, A. & KALES, A. 2001. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 608-13.
- BIXLER, E. O., VGONTZAS, A. N., TEN HAVE, T., TYSON, K. & KALES, A. 1998. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157, 144-8.
- BORBELY, A. A. & ACHERMANN, P. 1992. Concepts and models of sleep regulation: an overview. *J Sleep Res*, 1, 63-79.
- BRESLAU, N., ROTH, T., ROSENTHAL, L. & ANDRESKI, P. 1997. Daytime sleepiness: an epidemiological study of young adults. *Am J Public Health*, 87, 1649-53.
- BROADLEY, S. A., JORGENSEN, L., CHEEK, A., SALONIKIS, S., TAYLOR, J., THOMPSON, P. D. & ANTIC, R. 2007. Early investigation and treatment of obstructive sleep apnoea after acute stroke. *J Clin Neurosci*, 14, 328-33.
- CAPPUCCIO, F. P., COOPER, D., D'ELIA, L., STRAZZULLO, P. & MILLER, M. A. 2011. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*, 32, 1484-92.

- CARSKADON, M.A., DEMENT, W.C., MITLER, M.M., GUILLEMINAULT, C., ZACONE, V.P. and SPIEGEL, R. 1976. Self-reports versus sleep laboratory findings in 122 drug-free subjects with complaints of chronic insomnia. *Am J Psychiatry*, 133, 1382-1388
- CASSEL, W., CANISIUS, S., BECKER, H. F., LEISTNER, S., PLOCH, T., JERRENTUP, A., VOGELMEIER, C., KOEHLER, U. & HEITMANN, J. 2011. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J*, 38, 329-37.
- CEREDA, C. W., PETRINI, L., AZZOLA, A., CICCONE, A., FISCHER, U., GALLINO, A., GYORIK, S., GUGGER, M., MATTIS, J., LAVIE, L., LIMONI, C., NOBILI, L., MANCONI, M., OTT, S., PONS, M. & BASSETTI, C. L. 2012. Sleep-disordered breathing in acute ischemic stroke and transient ischemic attack: effects on short- and long-term outcome and efficacy of treatment with continuous positive airways pressure--rationale and design of the SAS CARE study. *Int J Stroke*, 7, 597-603.
- CLUYDTS, R., DE VALCK, E., VERSTRAETEN, E. & THEYS, P. 2002. Daytime sleepiness and its evaluation. *Sleep Med Rev*, 6, 83-96.
- D'ALESSANDRO, R., MAGELLI, C., GAMBERINI, G., BACCHELLI, S., CRISTINA, E., MAGNANI, B. & LUGARESI, E. 1990. Snoring every night as a risk factor for myocardial infarction: a case-control study. *BMJ*, 300, 1557-8.
- DAVIES, R. J. & STRADLING, J. R. 1996. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax*, 51 Suppl 2, S65-70.
- DEMPSEY, J. A., VEASEY, S. C., MORGAN, B. J. & O'DONNELL, C. P. 2010. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 90, 47-112.
- DERNAIKA, T., TAWK, M., NAZIR, S., YOUNIS, W. & KINASEWITZ, G. T. 2007. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest*, 132, 81-7.
- DGSM, D. G. F. R. S. U. S. 2009. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie*, 13, 4-160.
- DURAN, J., ESNAOLA, S., RUBIO, R. & IZTUETA, A. 2001. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 685-9.
- DYKEN, M. E., SOMERS, V. K., YAMADA, T., REN, Z. Y. & ZIMMERMAN, M. B. 1996. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke*, 27, 401-7.
- FACCENDA, J. F., MACKAY, T. W., BOON, N. A. & DOUGLAS, N. J. 2001. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive

- airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 344-8.
- FLEMONS, W. W. 2002. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 347, 498-504.
- FRANKEL, B.L., COURSEY, R.D., BUCHBINDER, R. and SNYDER, F., 1976: Recorded and reported sleep in chronic primary insomnia. *Arch Gen Psychiatry*, 33, 615-623.
- GILLBERG, M. & AKERSTEDT, T. 1994. Sleep restriction and SWS-suppression: effects on daytime alertness and night-time recovery. *J Sleep Res*, 3, 144-151.
- GOOD, D. C., HENKLE, J. Q., GELBER, D., WELSH, J. & VERHULST, S. 1996. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke. *Stroke*, 27, 252-9.
- GOTTLIEB, D. J., WHITNEY, C. W., BONEKAT, W. H., IBER, C., JAMES, G. D., LEBOWITZ, M., NIETO, F. J. & ROSENBERG, C. E. 1999. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 159, 502-7.
- GUILLEMINAULT, C. 1978. Advances in the pathology of sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 67-70.
- HABA-RUBIO, J., ANDRIES, D., REY, V., MICHEL, P., TAFTI, M. & HEINZER, R. 2012. Effect of transnasal insufflation on sleep disordered breathing in acute stroke: a preliminary study. *Sleep Breath*, 16, 759-64.
- HARBISON, J., FORD, G. A., JAMES, O. F. & GIBSON, G. J. 2002. Sleep-disordered breathing following acute stroke. *QJM*, 95, 741-7.
- HEDNER, J., EJNELL, H. & CAIDAH, K. 1990. Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*, 8, 941-6.
- HERMANN, D. M., SICCOLI, M., BRUGGER, P., WACHTER, K., MATHIS, J., ACHERMANN, P. & BASSETTI, C. L. 2008. Evolution of neurological, neuropsychological and sleep-wake disturbances after paramedian thalamic stroke. *Stroke*, 39, 62-8.
- HLA, K. M., YOUNG, T., FINN, L. A., PEPPARD, P. E., KINSEY, T. J. & ENDE, D. 2008. Electrocardiographically indicated cardiovascular disease in sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*, 12, 251-8.
- HLA, K. M., YOUNG, T. B., BIDWELL, T., PALTA, M., SKATRUD, J. B. & DEMPSEY, J. 1994. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*, 120, 382-8.
- HORNE, J. & REYNER, L. 1999. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med*, 56, 289-94.
- HORNE, J. A. & REYNER, L. A. 1995. Sleep related vehicle accidents. *BMJ*, 310, 565-7.

- HOWARD, G., WAGENKNECHT, L. E., CAI, J., COOPER, L., KRAUT, M. A. & TOOLE, J. F. 1998. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population. *Stroke*, 29, 913-7.
- HSU, C. Y., VENNELLE, M., LI, H. Y., ENGLEMAN, H. M., DENNIS, M. S. & DOUGLAS, N. J. 2006. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 77, 1143-9.
- HUI, D. S., CHOY, D. K., WONG, L. K., KO, F. W., LI, T. S., WOO, J. & KAY, R. 2002. Prevalence of sleep-disordered breathing and continuous positive airway pressure compliance: results in chinese patients with first-ever ischemic stroke. *Chest*, 122, 852-60.
- IBER, C. & AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. 2007. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events : rules, terminology and technical specifications*, Westchester, IL, American Academy of Sleep Medicine.
- IRANZO, A., SANTAMARIA, J., BERENGUER, J., SANCHEZ, M. & CHAMORRO, A. 2002. Prevalence and clinical importance of sleep apnea in the first night after cerebral infarction. *Neurology*, 58, 911-6.
- JAVAHERI, S., PARKER, T. J., LIMING, J. D., CORBETT, W. S., NISHIYAMA, H., WEXLER, L. & ROSELLE, G. A. 1998. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*, 97, 2154-9.
- JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-5.
- JOHNS, M. W. 1993. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*, 103, 30-6.
- JOHNS, M. W. 1994. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*, 17, 703-10.
- JOHNS, M. W. 2000. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*, 9, 5-11.
- JOHNSON, K. G. & JOHNSON, D. C. 2010. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*, 6, 131-7.
- KANAGALA, R., MURALI, N. S., FRIEDMAN, P. A., AMMASH, N. M., GERSH, B. J., BALLMAN, K. V., SHAMSUZZAMAN, A. S. & SOMERS, V. K. 2003. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, 107, 2589-94.
- KANEKO, Y., FLORAS, J. S., USUI, K., PLANTE, J., TKACOVA, R., KUBO, T., ANDO, S. & BRADLEY, T. D. 2003a. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 348, 1233-41.

- KANEKO, Y., HAJEK, V. E., ZIVANOVIC, V., RABOUD, J. & BRADLEY, T. D. 2003b. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke. *Sleep*, 26, 293-7.
- KAPUR, V. K., BALDWIN, C. M., RESNICK, H. E., GOTTLIEB, D. J. & NIETO, F. J. 2005. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*, 28, 472-7.
- KATRAGADDA, S., XIE, A., PULEO, D., SKATRUD, J. B. & MORGAN, B. J. 1997. Neural mechanism of the pressor response to obstructive and nonobstructive apnea. *J Appl Physiol* (1985), 83, 2048-54.
- KOEHLER, U., APELT, S., AUGSTEN, M., DETTE, F., JERRENTUP, L., LANGANKE, J. & CASSEL, W. 2011. [Daytime sleepiness in patients with Obstructive Sleep Apnoea (OSA) - pathogenetic factors]. *Pneumologie*, 65, 137-42.
- KOEHLER, U., BECKER, H. F., GRIMM, W., HEITMANN, J., PETER, J. H. & SCHAFER, H. 2000. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradyarrhythmia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*, 139, 142-8.
- KOUTSOURELAKIS, I., PERRAKI, E., BONAKIS, A., VAGIAKIS, E., ROUSSOS, C. & ZAKYNTINOS, S. 2008. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*, 17, 437-43.
- KRYGER, M. H., ROTH, T. & DEMENT, W. C. 2005. *Principles and practice of sleep medicine*, Philadelphia, PA, Elsevier/Saunders.
- KRYGER, M.H., STELTJES, D., POULIOT, Z., NEUFELD, H. and ODYNSKI, T.,  
1991: Subjective versus objective evaluation of hypnotic efficacy: experience with Zolpidem. *Sleep*, 14, 399-407.
- LAM, J. C., SHARMA, S. K. & LAM, B. 2010. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *Indian J Med Res*, 131, 165-70.
- LEGER, D. 1994. The cost of sleep-related accidents: a report for the National Commission on Sleep Disorders Research. *Sleep*, 17, 84-93.
- LEVY, P. & PEPIN, J. L. 2011. CPAP treatment of sleep apnoea in the early phase of stroke: growing evidence of effectiveness. *Eur Respir J*, 37, 997-9.
- LINDBERG, E. & GISLASON, T. 2000. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev*, 4, 411-33.
- LLOYD-JONES, D., ADAMS, R. J., BROWN, T. M., CARNETHON, M., DAI, S., DE SIMONE, G., FERGUSON, T. B., FORD, E., FURIE, K., GILLESPIE, C., GO, A., GREENLUND, K., HAASE, N., HAILPERN, S., HO, P. M., HOWARD, V., KISSELA, B., KITTNER, S., LACKLAND, D., LISABETH, L., MARELLI, A., MCDERMOTT, M. M., MEIGS, J., MOZAFFARIAN, D.,

- MUSSOLINO, M., NICHOL, G., ROGER, V. L., ROSAMOND, W., SACCO, R., SORLIE, P., STAFFORD, R., THOM, T., WASSERTHIEL-SMOLLER, S., WONG, N. D., WYLIE-ROSETT, J., AMERICAN HEART ASSOCIATION STATISTICS, C. & STROKE STATISTICS, S. 2010. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 121, 948-54.
- LOCKLEY, S. W., SKENE, D. J. & ARENDT, J. 1999. Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. *J Sleep Res*, 8, 175-83.
- MALHOTRA, A., BERTISCH, S. & WELLMAN, A. 2008. Complex sleep apnea: it isn't really a disease. *J Clin Sleep Med*, 4, 406-8.
- MARIN, J. M., CARRIZO, S. J., VICENTE, E. & AGUSTI, A. G. 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 365, 1046-53.
- MARRONE, O., STALLONE, A., SALVAGGIO, A., MILONE, F., BELLIA, V. & BONSIGNORE, G. 1991. Occurrence of breathing disorders during CPAP administration in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*, 4, 660-6.
- MARTINEZ-GARCIA, M. A., GALIANO-BLANCART, R., ROMAN-SANCHEZ, P., SOLER-CATALUNA, J. J., CABERO-SALT, L. & SALCEDO-MAIQUES, E. 2005. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest*, 128, 2123-9.
- MATOUSEL, M., CERVENA, K., ZAVESICKA, L., BRUNOWSKY, M., 2004:  
Subjective and objective evaluation of alertness and sleep quality in depressed patients. *BMC Psychiatry*, 4, 14.
- MCARDLE, N., RIHA, R. L., VENNELLE, M., COLEMAN, E. L., DENNIS, M. S., WARLOW, C. P. & DOUGLAS, N. J. 2003. Sleep-disordered breathing as a risk factor for cerebrovascular disease: a case-control study in patients with transient ischemic attacks. *Stroke*, 34, 2916-21.
- MCCALL, W.V., ERWIN, C.W., EDINGER, J.D., KRYSTAL, A.D. and MRACH, G.R. 1992: Ambulatory polysomnography: technical aspects and normative values. *J Clin Neurophysiol*, 9, 68-77.
- MEHRA, R., BENJAMIN, E. J., SHAHAR, E., GOTTLIEB, D. J., NAWABIT, R., KIRCHNER, H. L., SAHADEVAN, J., REDLINE, S. & SLEEP HEART HEALTH, S. 2006. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 173, 910-6.

- MINNERUP, J., RITTER, M. A., WERSCHING, H., KEMMLING, A., OKEGWO, A., SCHMIDT, A., SCHILLING, M., RINGELSTEIN, E. B., SCHABITZ, W. R., YOUNG, P. & DZIEWAS, R. 2012. Continuous positive airway pressure ventilation for acute ischemic stroke: a randomized feasibility study. *Stroke*, 43, 1137-9.
- MOOE, T., FRANKLIN, K. A., HOLMSTROM, K., RABBEN, T. & WIKLUND, U. 2001. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 164, 1910-3.
- MOOE, T., RABBEN, T., WIKLUND, U., FRANKLIN, K. A. & ERIKSSON, P. 1996. Sleep-disordered breathing in men with coronary artery disease. *Chest*, 109, 659-63.
- MORGAN, B. J., CRABTREE, D. C., PULEO, D. S., BADR, M. S., TOIBER, F. & SKATRUD, J. B. 1996. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol* (1985), 80, 1627-36.
- MULLER, C., ACHERMANN, P., BISCHOF, M., NIRKKO, A. C., ROTH, C. & BASSETTI, C. L. 2002. Visual and spectral analysis of sleep EEG in acute hemispheric stroke. *Eur Neurol*, 48, 164-71.
- NIETO, F. J., YOUNG, T. B., LIND, B. K., SHAHAR, E., SAMET, J. M., REDLINE, S., D'AGOSTINO, R. B., NEWMAN, A. B., LEBOWITZ, M. D. & PICKERING, T. G. 2000. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*, 283, 1829-36.
- NODA, A., OKADA, T., YASUMA, F., NAKASHIMA, N. & YOKOTA, M. 1995. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 107, 1538-44.
- NOPMANEEJUMRUSLERS, C., KANEKO, Y., HAJEK, V., ZIVANOVIC, V. & BRADLEY, T. D. 2005. Cheyne-Stokes respiration in stroke: relationship to hypocapnia and occult cardiac dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*, 171, 1048-52.
- OHAYON, M. M. 2008. From wakefulness to excessive sleepiness: what we know and still need to know. *Sleep Med Rev*, 12, 129-41.
- OHIRA, T., SHAHAR, E., CHAMBLESS, L. E., ROSAMOND, W. D., MOSLEY, T. H., JR. & FOLSOM, A. R. 2006. Risk factors for ischemic stroke subtypes: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Stroke*, 37, 2493-8.
- OKSENBERG, A., ARONS, E., NASSER, K., SHNEOR, O., RADWAN, H. & SILVERBERG, D. S. 2010. Severe obstructive sleep apnea: sleepy versus nonsleepy patients. *Laryngoscope*, 120, 643-8.
- OLMETTI, F., LA ROVERE, M. T., ROBBI, E., TAURINO, A. E. & FANFULLA, F. 2008. Nocturnal cardiac arrhythmia in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*, 9, 475-80.



- PACK, A. I., COLA, M. F., GOLDSZMIDT, A., OGILVIE, M. D. & GOTTSCHALK, A. 1992. Correlation between oscillations in ventilation and frequency content of the electroencephalogram. *J Appl Physiol* (1985), 72, 985-92.
- PARRA, O., ARBOIX, A., BECHICH, S., GARCIA-EROLE, L., MONTSERRAT, J. M., LOPEZ, J. A., BALLESTER, E., GUERRA, J. M. & SOPENA, J. J. 2000. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med*, 161, 375-80.
- PARRA, O., ARBOIX, A., MONTSERRAT, J. M., QUINTO, L., BECHICH, S. & GARCIA-EROLE, L. 2004. Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*, 24, 267-72.
- PARRA, O., SANCHEZ-ARMENGOL, A., BONNIN, M., ARBOIX, A., CAMPOS-RODRIGUEZ, F., PEREZ-RONCHEL, J., DURAN-CANTOLLA, J., DE LA TORRE, G., GONZALEZ MARCOS, J. R., DE LA PENA, M., CARMEN JIMENEZ, M., MASA, F., CASADO, I., LUZ ALONSO, M. & MACARRON, J. L. 2011. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J*, 37, 1128-36.
- PATEL, S. R., MALHOTRA, A., GOTTLIEB, D. J., WHITE, D. P. & HU, F. B. 2006. Correlates of long sleep duration. *Sleep*, 29, 881-9.
- PEKER, Y., KRAICZI, H., HEDNER, J., LOTH, S., JOHANSSON, A. & BENDE, M. 1999. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*, 14, 179-84.
- PEPPARD, P. E., YOUNG, T., PALTA, M. & SKATRUD, J. 2000. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 342, 1378-84.
- PEPPERELL, J. C., RAMDASSINGH-DOW, S., CROSTHWAITE, N., MULLINS, R., JENKINSON, C., STRADLING, J. R. & DAVIES, R. J. 2002. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*, 359, 204-10.
- PETER, H., PENZEL, T. & PETER, J. H. 2007. *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, Heidelberg, Springer Medizin Verlag.
- RECHTSCHAFFEN, A. & KALES, A. 1968. *Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for the sleep stages of human subjects.*, Washington, DC., US Government Printing Office.
- ROBINSON, G. V., STRADLING, J. R. & DAVIES, R. J. 2004. Sleep . 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax*, 59, 1089-94.

- ROSENTHAL, L., BISHOP, C., GUIDO, P., SYRON, M. L., HELMUS, T., RICE, F. M. & ROTH, T. 1997. The sleep/wake habits of patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Chest*, 111, 1494-9.
- ROSENTHAL, L. D. & DOLAN, D. C. 2008. The Epworth sleepiness scale in the identification of obstructive sleep apnea. *J Nerv Ment Dis*, 196, 429-31.
- ROURE, N., GOMEZ, S., MEDIANO, O., DURAN, J., PENA MDE, L., CAPOTE, F., TERAN, J., MASA, J. F., ALONSO, M. L., CORRAL, J., SANCHEZ-ARMENGOD, A., MARTINEZ, C., BARCELO, A., GOZAL, D., MARIN, J. M. & BARBE, F. 2008. Daytime sleepiness and polysomnography in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med*, 9, 727-31.
- RYAN, C. M., BAYLEY, M., GREEN, R., MURRAY, B. J. & BRADLEY, T. D. 2011. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea. *Stroke*, 42, 1062-7.
- SABANAYAGAM, C. & SHANKAR, A. 2010. Sleep duration and cardiovascular disease: results from the National Health Interview Survey. *Sleep*, 33, 1037-42.
- SANDBERG, O., FRANKLIN, K. A., BUCHT, G., ERIKSSON, S. & GUSTAFSON, Y. 2001. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study. *Eur Respir J*, 18, 630-4.
- SALETU, B., 1975: Is the subjectively experienced quality of sleep related to objective sleep parameters? *Behav Biol*, 13, 433-444.
- SCHNEIDER, H., SCHAUB, C. D., CHEN, C. A., ANDREONI, K. A., SCHWARTZ, A. R., SMITH, P. L., ROBOTHAM, J. L. & O'DONNELL, C. P. 2000. Neural and local effects of hypoxia on cardiovascular responses to obstructive apnea. *J Appl Physiol* (1985), 88, 1093-102.
- SHAHAR, E., WHITNEY, C. W., REDLINE, S., LEE, E. T., NEWMAN, A. B., JAVIER NIETO, F., O'CONNOR, G. T., BOLAND, L. L., SCHWARTZ, J. E. & SAMET, J. M. 2001. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 163, 19-25.
- SIGNAL, T. L., GALE, J. & GANDER, P. H. 2005. Sleep measurement in flight crew: comparing actigraphic and subjective estimates to polysomnography. *Aviat Space Environ Med*, 76, 1058-63.
- SKATRUD, J. B. & DEMPSEY, J. A. 1983. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 55, 813-22.

SULLIVAN, C. E., ISSA, F. G., BERTHON-JONES, M. & EVES, L. 1981. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1, 862-5.

TERZOUDI, A., VORVOLAKOS, T., HELIOPOULOS, I., LIVADITIS, M., VADIKOLIAS, K. & PIPERIDOU, H. 2009. Sleep architecture in stroke and relation to outcome. *Eur Neurol*, 61, 16-22.

TURKINGTON, P. M., BAMFORD, J., WANKLYN, P. & ELLIOTT, M. W. 2002. Prevalence and predictors of upper airway obstruction in the first 24 hours after acute stroke. *Stroke*, 33, 2037-42.

VIRCHOW, J. C., STAATS, R. & MATTHYS, H. 2004. *Handbuch Schlafmedizin*, Dustri-Verlag.

VITIELLO, M.V., LARSEN, L.H., and MOE, K.E., 2004: Age-related sleep change:  
gender andestrogen effects on the subjective-objective sleep quality: relationship of healthy, noncomplaining older men and women. *J Psychsom Res*, 56, 503-510.

VOCK, J., ACHERMANN, P., BISCHOF, M., MILANOVA, M., MULLER, C., NIRKKO, A., ROTH, C. & BASSETTI, C. L. 2002. Evolution of sleep and sleep EEG after hemispheric stroke. *J Sleep Res*, 11, 331-8.

WESSENDORF, T. E., TESCHLER, H., WANG, Y. M., KONIETZKO, N. & THILMANN, A. F. 2000. Sleep-disordered breathing among patients with first-ever stroke. *J Neurol*, 247, 41-7.

WESSENDORF, T. E., WANG, Y. M., THILMANN, A. F., SORGENFREI, U., KONIETZKO, N. & TESCHLER, H. 2001. Treatment of obstructive sleep apnoea with nasal continuous positive airway pressure in stroke. *Eur Respir J*, 18, 623-9.

WOLF, P. A., ABBOTT, R. D. & KANNEL, W. B. 1991. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 22, 983-8.

YOUNG, T., PALTA, M., DEMPSEY, J., SKATRUD, J., WEBER, S. & BADR, S. 1993. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328, 1230-5.

YOUNG, T., PEPPARD, P., PALTA, M., HLA, K. M., FINN, L., MORGAN, B. & SKATRUD, J. 1997. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, 157, 1746-52.

7.2 Tabellen

TABELLE 1: TAGESSCHLÄFRIGKEIT BEI PATIENTEN MIT OBSTRUKTIVER  
SCHLAFAPNOE UND SCHLAGANFALL ..... 19

TABELLE 2: VERWENDETE POLYSOMNOGRAPHIESYSTEME ..... 25

TABELLE 3: <b>AUFZEICHNUNGSPARAMETER DER POLYSOMNOGRAPHIE</b> .....	25
TABELLE 4: <b>STICHPROBENBESCHREIBUNG</b> .....	33
TABELLE 5: <b>NEBENDIAGNOSEN MIT EINER PRÄVALENZ &gt;15%</b> .....	34
TABELLE 6: <b>MEDIKATION MIT EINER PRÄVALENZ &gt;15%</b> .....	34
TABELLE 7: <b>DIAGNOSTISCHE POLYSOMNOGRAPHIE</b> .....	36
TABELLE 8: <b>ZWEITE THERAPIENACHT UNTER CPAP</b> .....	37
TABELLE 9: <b>ERGEBNISSE DER PSG VOR UND NACH THERAPIE FÜR DIE CVA-GRUPPE</b> .....	38
TABELLE 10: <b>ERGEBNISSE DER PSG VOR UND NACH THERAPIE FÜR DIE KONTROLLGRUPPE</b> .....	39
TABELLE 11: <b>NEBENDIAGNOSEN VOLLSTÄNDIG</b> .....	55
TABELLE 12: <b>MEDIKATION VOLLSTÄNDIG</b> .....	56

### 7.3 Abbildungen

ABB. 1: <b>POLYSOMNOGRAPHIE AUS (PETER ET AL., 2007)</b> .....	26
ABB. 2: <b>APNOE UND HYPOPNÖE IN DER POLYSOMNOGRAPHIE AUS (IBER AND AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007)</b> .....	28
ABB. 3: <b>EPWORTH SLEEPINESS SCALE (ESS)</b> .....	30

### 7.4 Abkürzungen

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body-Mass-Index
cm	Zentimeter
cm H2O	Zentimeter Wassersäule ( $9.8051 \text{e}^{-4}$ bar)
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CVA	Zerebrovascular accident
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDS	Exzessive Tagesschläfrigkeit
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm

EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
h	Stunde
h <sup>-1</sup>	pro Stunde
HbA <sub>1C</sub>	Glykohämoglobin
IQR	Interquartile Range
kg	Kilogramm
kg/cm <sup>2</sup>	Kilogramm pro Quadratzentimeter
N1	Schlafstadium 1
N2	Schlafstadium 2
N3	Schlafstadium 3
N3/4	Schlafstadium 3 und 4, Slow Wave Sleep, Tiefschlaf
N4	Schlafstadium 4
NREM 1	Schlafstadium 1
NREM 2	Schlafstadium 2
NREM 3	Schlafstadium 3
NREM 4	Schlafstadium 4
NS	nicht signifikant
NSARs	nicht steroidale Antirheumatika
OSA	obstruktive Schlafapnoe
P	p-Wert
PG	Polygraphie
PLMS	Periodic limb movement disorder
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
S	Sekunden
SpO <sub>2</sub>	partielle Sauerstoffsättigung
SWS	Slow Wave Sleep

TIA	Transitorische ischämische Attacke
TST	Total Sleep Time
WASO	Waketime After Sleep Onset

## **8 Verzeichnis der akademischen Lehrer**

Meine akademischen Lehrer waren Damen/Herren in Hamburg: Aberle, Adam, Adamietz, Ahyai, Akbulak, Albrecht, Amling, Amsberg von, Anders, Andersen, Anderssohn, Andreas, Andresen, Arlt, Arrenberg, Aydin, Bachmann, Bächner, Baldus, Ballin, Bauer, Bäumer, Baur, Beck-Bornholdt, Beisiegel, Bentele, Benten, Berna, Berner, Bertram, Bier, Binder, Bodman von, Boelmans, Böger, Bokemeyer, Brandner, Braumann, Budnik, Bühling, Bullinger, Burandt, Burger, Bussche van den, Chun, Clausen, Dahlem, Dahm-Daphi, Dannheim, Darrelmann, Davidoff, Debus, Dettmar, Dierlamm, Dikomey, Dobler, Dodge-Khatami, Döhner, Dresow, Ebel, Ehmke, Ehrhardt, Eichenlaub, Eiermann, Eifrig, Eikermann, Engel, Engler, Eschenhagen, Evensen, Fiedler, Fiege, Fiehler, Fisch, Fischer, Fleischer, Flesch-Janys, Fliegert, Fliegert, Förster, Franke, Freitag, Freundlieb, Fuchs, Gabriel, Gal, Ganschow, Ganzhorn, Gerloff, Glatzel, Goetz, Goldmann, Goyen, Grabhorn, Graefe, Grimm, Groth, Guse, Guthoff, Haag, Haaker, Haasen, Hagel, Hallwaß, Hamel, Hampe, Hanelt, Hansen-Algenstaedt, Hansen, Harendza, Hartel, Hassenstein, Hauck, Hecher, Heeren, Herwig, Herzog, Hess, Heyckendorf, Hiller, Hofreuter-Gätgens, Holm, Holstein, Holtz, Hoxha, Hüneke, Ihloff, Iking-Konert, Izbicki, Jacobsen, Jahn, Jänicke, Janjetovic, Janneck, Jechow, Jochum, Jopp, Jordan, Jücker, Jung, Kahl, Kalisch, Kampe, Karow, Kaulfers, Kawski, Kebenko, Kellner, Kemper, Kersten, Keserü, Kilic, Kimmig, Klaassen, Klose, Kluge, Klutmann, Knabbe, Knecht, Knesebeck von dem, Kodolitsch von, Kofahl, König, Köster, Koychev, Král, Kramme, Krebs, Kröger, Krüll,

Krützelmann, Kubitz, Kuhnigk, Küstner, Kutsche, Laatsch, Lamparter, Langebrake, Lebeau, Lebok, Leffmann, Lindner, Linke, Loderstädt, Löning, Löwe, Löwisch, Lubitz, Lüneburg, Lunzen van, Lüth, Lüttgen, Magnus, Mahner, Maisch, Margaretha, Marx, Matschke, May, Maylath, Mayr, Mbalisike, Meinecke, Meinertz, Meyer, Michaelis, Minner, Mir, Mittenzwei, Mitrücker, Mohr, Moll, Müllerleile, Münchau, Naber, Nalaskowski, Nashan, Nielsen, Nordholt, Oechsle, Ohls, Ohnemus, Otte, Pace, Papavero, Peter, Philippsen, Poschadel, Preisser, Puschmann, Randenborgh van, Rau, Rausch, Regelsberger, Rehbein, Reichenspurner, Reinshagen, Reiter, Reske, Reuter, Richard, Richter-Appelt, Richter, Riedel, Riemer, Rinninger, Romer, Rösch, Roschlaub, Rose, Rosenberger, Rösler, Rudolph, Rueger, Rune, Rütter, Rütter, Rutkowski, Rybczynski, Salehi, Salzbrunn, Sammet, Santer, Säring, Sauter, Sawacki, Schafhausen, Scharein, Scherpe, Schilling, Schindler, Schinke, Schippling, Schlaich, Schmidt, Schmiedebach, Schneppenheim, Schönebeck, Schramm, Schröder, Schulte-Markwort, Schulze Schumacher, Schwedhelm, Schwoch, Siemann-Harms, Singer, Skevas, Sommer, Sommerfeldt, Sperhake, Spiess, Spitzer, Sputtek, Steinmetz, Stellbrink, Strauss, Streichert, Stritzky von, Stübke, Stücker, Sude, Sydow, Tato, Tesch, Tesche, Thomalla, Thomasius, Thöne, Trillsch, Trojan, Tschentscher, Tsourlakis, Uhlig, Ullrich, Uyanik, Vettorazzi, Vogel, Voigt, Von Aster, Von Renteln-Kruse, Wagener, Wagenfeld, Wagner, Wandinger, Weber, Wege, Wegner, Wehrenberg, Weil, Werner, Werth, Westendorf, Westphal, Wiedemann, Wiesch zur, Willems, Wingenfeld, Wit De, Wittmer, Witzel, Woellert, Wölber, Wolf, Wuttke, Zander, Zare, Zehler, Zimmermann, Zöllner.

## **9 Danksagung**

Nach vielen Jahren Arbeit an meiner Promotion ist es an der Zeit, mich bei denjenigen zu bedanken, die mich in dieser Phase meiner akademischen Laufbahn unterstützt und begleitet haben.

Herrn Prof. Dr. Ulrich Köhler möchte ich für die Überlassung des Themas und die Bereitstellung des Datensatzes herzlich danken. Ich verdanke ihm darüber hinaus Unterstützung, Motivation und viele anregende Diskussionen. Besonders bedanken möchte ich mich auch für die Freiheit, die er mir während des gesamten Projektes gewährte, was maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beitrug. Sein kompetenter Rat und seine Hilfe kamen mir in zahlreichen Angelegenheiten zugute.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dipl. Psych. Werner Cassel. Jederzeit gewährte er mir bei der Planung, Durchführung und Auswertung der vorliegenden Arbeit seine außerordentlich sachkundige, erfahrene und wertvolle Unterstützung. Seine wegweisenden und kreativen Ideen haben wesentlich zum Erfolg dieser Arbeit beigetragen. Dankbar anerkennen will ich auch seine immer freundliche, uneingeschränkte und geduldige Bereitschaft mir seine Zeit und einen Teil seines Wissens weiterzugeben.

Den Mitarbeitern des Schlafmedizinischen Zentrums, allen voran und stellvertretend Frau Annette Loh, Herrn Tim Speicher und Herrn Thomas Ploch sei für ihre umfangreichen Arbeiten bei der Erstellung des Datensatzes herzlich gedankt. Ebenso die vielen helfenden Händen während der Datenerhebung und Auswertung. Herrn Sven Hinrichsen danke ich für sein Lektorat.